

Universidade do Porto
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS E QUALIDADE DE VIDA NO TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA**

Maria Alessandra De Jesus Diaz

Junho 2017

Dissertação apresentada no Mestrado Integrado em Psicologia,
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade
do Porto, orientada pela Professora Doutora Leonor Lencastre
(FPCEUP).

AVISOS LEGAIS

O conteúdo desta dissertação reflete as perspectivas, o trabalho e as interpretações do autor no momento da sua entrega. Esta dissertação pode conter incorreções, tanto conceptuais como metodológicas, que podem ter sido identificadas em momento posterior ao da sua entrega. Por conseguinte, qualquer utilização dos seus conteúdos deve ser exercida com cautela.

Ao entregar esta dissertação, o autor declara que a mesma é resultante do seu próprio trabalho, contém contributos originais e são reconhecidas todas as fontes utilizadas, encontrando-se tais fontes devidamente citadas no corpo do texto e identificadas na secção de referências. O autor declara, ainda, que não divulga na presente dissertação quaisquer conteúdos cuja reprodução esteja vedada por direitos de autor ou de propriedade industrial.

Resumo

A evolução do diagnóstico e dos tratamentos oncológicos levou a um aumento do número de sobreviventes, mas também a uma preocupação crescente com os efeitos secundários que os tratamentos acarretam. Desta forma, a presente investigação visa estudar as alterações cognitivas nos indivíduos submetidos ao transplante de medula óssea (TMO), perceber se se trata de um fenómeno transitório ou não, identificar fatores protetores e de risco, analisar a perceção acerca dos défices cognitivos, perceber a relação entre o comprometimento cognitivo demonstrado nos testes objetivos e a perceção subjetiva dos mesmos. Pretende ainda avaliar a qualidade de vida (QdV) – global e nas diversas dimensões do bem-estar, e também a relação da QdV com as alterações cognitivas objetivas e com medidas subjetivas dessas alterações. Para tal, foram avaliados 46 sujeitos no momento pré-transplante. Destes, 6 também foram avaliados num 2º momento – 3 meses após o TMO –, e outros 6 sujeitos foram avaliados num outro momento – 1 ano após o TMO. Previamente ao TMO, os participantes apresentaram um comprometimento significativo das funções cognitivas avaliadas pelo IFS, valores inferiores na subescala impacto da QdV (FACT-Cog), e pior bem-estar emocional (FACT-G). Estes resultados mantiveram-se 3 meses pós-TMO. Ainda no pré-transplante, observamos que a escolaridade se revela um fator protetor das funções associadas ao IFS e que a idade se apresenta como um fator de risco. Verificamos, também, que o desempenho cognitivo dos indivíduos nos testes neuropsicológicos não parece traduzir as suas queixas cognitivas. Por seu lado, quase todos os testes neuropsicológicos parecem relacionar-se com a QdV global. Já na perceção de défices cognitivos, todas as subescalas da FACT-Cog, à exceção da subescala relativa aos comentários de outras pessoas, se correlacionam com a QdV global e as suas dimensões. Um ano após o TMO e comparativamente com o pré-TMO, os participantes apresentaram resultados superiores nas funções cognitivas avaliadas pelo IFS, e diminuição no funcionamento cognitivo avaliado por outros instrumentos neuropsicológicos (MoCA, Memória de Dígitos, e parte B do TMT). No que concerne à avaliação da QdV, 1 ano após transplante verificou-se um pior bem-estar físico, não havendo alterações nas restantes dimensões.

Palavras-chave: cancro, transplante de medula óssea, quimioterapia, défices cognitivos, avaliação neuropsicológica, qualidade de vida.

Abstract

The evolution of diagnosis and cancer treatments has led to an increase in the number of survivors but also to an increasing concern with the side effects that the treatments entail. Thus, the present study aims to study the cognitive changes in individuals submitted to bone marrow transplantation (BMT), to understand whether it is a transient phenomenon or not, to identify protective and risk factors, to analyze the patient self-evaluation of cognitive difficulties, to perceive the relationship between the cognitive impairment demonstrated in the objective tests and their subjective perception. It also aims to evaluate quality of life (QoL) - global and in the various dimensions of well-being, as well as the relationship of QoL to objective cognitive changes and subjective measures of these changes. For this purpose, 46 subjects were evaluated at the pre-transplant stage. Of these, 6 were also evaluated at a second moment - 3 months after BMT -, and another 6 subjects were evaluated at another time - 1 year after BMT. Prior to BMT, the participants had a significant impairment of the cognitive functions assessed by the IFS, lower values in the impact of perceived cognitive impairments on QoF subscale (FACT-Cog), and worse emotional well-being (FACT-G). These results were maintained 3 months after BMT. Still in the pre-transplantation, we observed that educational level proves to be a protective factor of IFS associated functions and that age presents as a risk factor. We also verified that the cognitive performance of individuals in neuropsychological tests does not seem to reflect their cognitive complaints. For its part, almost all neuropsychological tests seem to be related to global QoL. Already in the perception of cognitive deficits, all subscales of FACT-Cog, except for the subscale relative to the comments of other people, correlate with the global QoL and its dimensions. One year after BMT and compared to pre-BMT, the participants presented superior results in the cognitive functions assessed by IFS, and a decrease in cognitive functioning assessed by other neuropsychological instruments (MoCA, Digit Span, and TMT B). Regarding the QoL assessment, 1 year after transplant, there was a worse physical well-being, with no changes in the remaining dimensions.

Key words: cancer, bone marrow transplantation, chemotherapy, cognitive deficits, neuropsychological evaluation, quality of life.

Résumé

L'évolution du diagnostic et des traitements oncologiques a conduit à une augmentation du nombre de survivants mais aussi à une préoccupation croissante concernant les effets secondaires que les traitements entraînent. Ainsi, cette recherche se destine à étudier les changements cognitifs chez les patients soumis à une transplantation de moelle osseuse (TMO), comprendre que ce soit un phénomène transitoire ou non, identifier les facteurs de protection et de risque, analyser la perception sur les déficits cognitifs, percevoir la relation entre la déficience cognitive démontrée dans les tests objectifs et leur perception subjective. Elle vise également à évaluer la qualité de vie (QdV) – globale et dans les différentes dimensions du bien-être, ainsi que la relation entre la QdV et les changements cognitifs objectifs et les mesures subjectives de ces changements. À cette fin, 46 sujets ont été évalués au moment de la pré-transplantation. Parmi ceux-ci, 6 ont également été évalués à un deuxième moment – 3 mois après le TMO –, et 6 autres sujets ont été évalués à un autre moment – un an après le TMO. Avant la TMO, les participants ont montré une déficience significative des fonctions cognitives évaluées par les IFS, des valeurs plus faibles dans la sous-échelle de l'impact sur la qualité de vie (FACT-Cog), et pire bien-être émotionnel (FACT-G). Ces résultats ont été maintenus 3 mois après le TMO. Encore dans la pré-transplantation, nous avons observé que la scolarisation s'avère être un facteur de protection des fonctions associées à l'IFS et que l'âge se présente comme un facteur de risque. Nous avons également vérifié que les performances cognitives des individus dans les tests neuropsychologiques ne semblent pas refléter leurs plaintes cognitives. Pour sa part, presque tous les tests neuropsychologiques semblent être liés à la QdV globale. Dans la perception des déficits cognitifs, toutes les sous-échelles de FACT-Cog, à l'exception de la sous-échelle par rapport aux commentaires d'autres personnes, sont en corrélation avec la QdV globale et ses dimensions. Un an après le TMO et comparativement à la pré-TMO, les participants ont montré des résultats supérieurs dans les fonctions cognitives évaluées par l'IFS, et une diminution dans le fonctionnement cognitif évalué pour autres instruments neuropsychologiques (MoCA, Mémoire des Chiffres, et TMT B). En ce qui concerne l'évaluation de la QdV, un an après la transplantation, il y avait un bien-être physique pire, sans changement dans les dimensions restantes.

Mots-clés: cancer, greffe de moelle osseuse, chimiothérapie, déficits cognitifs, évaluation neuropsychologique, qualité de vie.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à Professora Doutora Leonor Lencastre, pelo empenho, apoio, dedicação, disponibilidade, orientação e pelo seu constante incentivo e motivação ao longo de todo este período. Ainda, pelos conhecimentos partilhados que tanto contribuíram para o meu crescimento académico e pessoal.

A todas as psicólogas do Serviço de Psico-Oncologia do IPO-Porto: Dr.^a Eunice Silva, Dr.^a Sónia Castro, Dr.^a Susana Almeida e Dr.^a Susana Moutinho, por me terem acolhido da melhor forma possível, pelo apoio e suporte, pela partilha das suas experiências e conhecimentos teóricos e práticos, e por me terem proporcionado as melhores condições para ter uma experiência excelente.

Aos doentes que se disponibilizaram para colaborar neste estudo e que permitiram que este trabalho fosse possível. Com eles cresci, e graças a eles dei os meus primeiros passos como psicóloga.

Aos meus Pais pelo apoio incondicional, amor e preocupação, pelos seus esforços para me garantirem a melhor educação possível e para os quais as palavras de agradecimento nunca serão suficientes.

Ao Ricardo, por esta caminhada conjunta e partilha de experiências ao longo do estágio, pelo fortalecimento da amizade, por ser o meu “psicólogo” nos momentos em que também precisei de apoio.

Aos meus melhores amigos, especialmente, à Catarina, à Maria, à Marta e à Nádia, por se demonstrarem sempre disponíveis para me ajudarem académica e pessoalmente, pelo carinho e amizade, por contribuírem para a minha regulação emocional nos momentos mais angustiantes e por enriquecerem o meu percurso académico.

Ao Marco, o meu pilar, por confiar e acreditar em mim mais do que eu mesma.

Índice

Enquadramento teórico	1
1. Cancro, etiologia e fatores de risco	1
2. Tipos de tratamentos.....	3
2.1. Quimioterapia.....	4
2.2 Transplante de medula óssea (TMO)	5
3. Alterações cognitivas na doença oncológica.....	6
3.2. Intensidade.....	11
3.3. Aparecimento e duração	11
3.4. Fatores de risco e fatores confundidores	11
3.5. O comprometimento cognitivo associado com o transplante de medula óssea (TMO)	12
4. Avaliação Neuropsicológica – Medidas objetivas e subjetivas.....	14
5. Qualidade de vida.....	16
Estudo empírico.....	20
1. Objetivos	20
2. Metodologia	23
2.1. Participantes	23
2.1. Instrumentos.....	26
2.1.1. Questionário sociodemográfico e clínico	26
2.1.2. Instrumentos para a avaliação cognitiva.....	26
2.1.2.1. <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>	26
2.1.2.2. <i>INECO Frontal Screening (IFS)</i>	27
2.1.2.3. <i>Trail Making Test (TMT) A e B</i>	28
2.1.2.4. <i>Memória de dígitos em ordem direta e inversa – subteste WAIS-III</i>	28
2.1.3. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog)</i> 29	
2.1.4. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Geral (FACT-G)</i>	31
2.1.5. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>	31
2.2. Procedimento de recolha de dados.....	32
2.3. Procedimento de análise de dados	33
Apresentação e discussão dos resultados	33
Conclusão.....	42
Referências Bibliográficas	45
ANEXOS	54

Anexo A. Questionário sociodemográfico e clínico	54
Anexo B. Informação ao participante e declaração do consentimento informado.....	58
Anexo C. Tabela de correlações significativas entre os testes neurocognitivos objetivos e as dimensões da QdV (FACT-G).....	60
Anexo D. Tabela de correlações significativas entre a percepção do funcionamento cognitivo (FACT-Cog) e as dimensões da QdV (FACT-G).....	61

Índice de tabelas

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica da amostra	23
Tabela 2. Caracterização clínica da amostra	25
Tabela 3. Resultados dos testes neurocognitivos e questionários de autorrelato (mínimo e máximo, média e desvio padrão), e valores t de comparação com valores normativos e sua significância estatística	35

Índice de abreviaturas

ACS – American Cancer Society

APCL – Associação Portuguesa Contra a Leucemia

df – graus de Liberdade

DP – desvio padrão

e.g. – por exemplo

et al. – e outros colaboradores

FACT-Cog - Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Scale

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

i.e. – isto é

IFS - Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS)

IPO – Instituto Português de Oncologia

M - média

MoCA - Montreal Cognitive Assessment

N – número de participantes

NCI – National Cancer Institute

OMS – Organização Mundial da Saúde

p – valor de significância estatística

QdV – qualidade de vida

r – coeficiente de correlação momento produto de Pearson

t – distribuição t de Student

TMO – transplante de medula óssea

TMT – Trail Making Test

WAIS-III – Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, terceira edição

WHO – World Health Organization

Enquadramento teórico

1. Cancro, etiologia e fatores de risco

O cancro é uma doença crónico-degenerativa (Untura & Rezende, 2012), que apesar de ser uma palavra singular, é o nome dado a uma série de doenças relacionadas (National Cancer Institute, 2015a). Apresenta diversas manifestações dependendo do sistema ou órgão afetado, contudo, partilha a anomalia celular, diferenciação, multiplicação e capacidade de invadir tecidos. Em 2012 surgiram 14 milhões de novos casos e, em 2015, foram encontradas 8,8 milhões de mortes relacionadas com a doença oncológica, sendo que é esperado que o número de novos casos aumente cerca de 70% nos próximos 20 anos (World Health Organization, 2017).

Nem todo o tumor é cancro. Os tumores podem ser malignos ou benignos: os primeiros podem invadir e destruir os tecidos e órgãos vizinhos espalhando-se (metastização) para partes do corpo mais distantes através do sistema linfático ou da corrente sanguínea (Jaganathan et al., 2016), e podem reaparecer depois de removidos sendo, portanto, denominados de cancro ou neoplasia maligna; por outro lado, os segundos são aqueles que crescem a um ritmo lento, são expansivos, não infiltrativos e não metastizam. Assim, contrariamente às células normais que se dividem de forma organizada à medida que o corpo as necessita e morrem quando já estão velhas ou danificadas sendo depois substituídas por novas células (American Cancer Society, 2015), as células cancerígenas dividem-se incontrolavelmente e crescem rapidamente, formando tumores malignos e invadindo os tecidos circundantes (Jaganathan et al., 2016), expulsando assim as células normais. Esse crescimento descontrolado pode dever-se a uma maior proliferação, ou a uma maior resistência das células à morte ou, ainda, a uma combinação de ambos os fatores (Simões, 2014).

O cancro apresenta múltiplas causas possíveis (American Cancer Society, 2015), revelando assim uma etiologia multifatorial. É causado por alterações em certos genes, que controlam a forma como funcionam as células, como crescem e se dividem. As alterações genéticas que aumentam o risco de cancro podem ser hereditárias, isto é, herdadas dos progenitores, se as alterações estão presentes em células germinais. Contudo, essas mudanças genéticas também podem ser adquiridas como resultado de erros que ocorrem à

medida que as células se dividem ou devido a sua exposição a substâncias que provocam alterações no ADN (National Cancer Institute, 2015b). Assim, o cancro é o resultado da interação entre a suscetibilidade genética e a ação de fatores ambientais, sendo que as causas podem ser externas quando associadas com fatores ambientais, hábitos ou tradições de uma determinada sociedade, ou podem ser internas quando relacionadas com predisposições genéticas e com a capacidade da pessoa defender-se de agressões externas (Instituto Nacional de Câncer, 2010; Simões, 2014).

Como fatores de risco, têm sido apontados: o envelhecimento, história pessoal ou familiar de cancro, consumo de álcool e/ou tabaco, inflamação crónica, dieta alimentar inadequada (e.g., alimentos hipercalóricos), hormonas (e.g., estrogénio), imunossupressão, agentes infecciosos, balanço de energia debilitado (e.g., consumir mais calorias do que aquela que é gasta através de atividade física), radiação, exposição solar (e.g., radiação ultravioleta), e falta de atividade física (Klein et al., 2014; National Cancer Institute, 2015b). Cerca de 10% dos tumores são hereditários, isto é, são devidos à informação genética herdada dos progenitores (Sousa, 2015). Assim, grande parte do aparecimento de cancro está relacionado com fatores comportamentais e hábitos (Sousa, 2015). Desta forma, mais de 30% das mortes causadas pela doença oncológica podem ser prevenidas ao modificar ou evitar alguns fatores de risco (World Health Organization, 2017), uma vez que a maioria dos tumores malignos podem ser considerados de agressões ambientais (Simões, 2014).

No que respeita ao contexto português, trata-se de um problema de saúde muito significativo, uma vez que se destaca como a segunda causa de morte em Portugal (Costa, 2012). Contudo, 50% dos casos de doença oncológica são passíveis de serem curados ou controlados (Simões, 2014). Eventualmente, a doença oncológica atingirá uma em cada três pessoas, acreditando-se que as causas para este incremento estão relacionadas, em particular, com a redução da mortalidade por doenças infecciosas e com o envelhecimento da população (Costa, 2012).

A doença oncológica e os seus tratamentos têm um alto impacto na vida do paciente (López-Santiago, Cruzado, Custodio & Feliú, 2011), podendo conduzir a uma transformação do sentido do próprio *self* e do significado de existência (Grassi & Riba, 2012). O impacto do aparecimento da doença oncológica varia consoante o estágio e desenvolvimento da doença e dos tratamentos, mas é considerado um evento arrasador e traumático que acarreta implicações a nível físico, emocional, financeiro, laboral, interpessoal e social as quais

devem ser monitorizadas ao longo da trajetória da doença e da sobrevivência à mesma (Grassi & Riba, 2012). O cancro também acarreta um impacto na família do doente e pode mudar de forma considerável o relacionamento entre os membros familiares e a forma como comunicam e resolvem as questões diárias (Melo et al., 2012), conduzindo à necessidade de uma redistribuição de papéis, adaptações contantes e mudanças nos hábitos de vida. Desta forma, as consequências físicas e psicológicas resultantes podem afetar negativamente a QdV (Fardell, Vardy, Johnston & Winocur, 2011; Janelins et al., 2011; Myers, 2013; Von Ah, Habermann, Carpenter, & Schneider, 2013; Walker, Drew, Antoon, Kalueff & Beckman, 2012).

2. Tipos de tratamentos

O cancro é classificado em função do local, tipo de tecido, aspeto histológico e grau de desenvolvimento. Os tipos de cancro são, normalmente, denominados de acordo com os órgãos ou tecidos onde se formam ou dependendo do tipo de célula que os forma (e.g., epitelial ou escamosa).

Há uma variedade de tratamentos oncológicos sendo os principais a cirurgia e a radioterapia como tratamentos locais, e a quimioterapia, a hormonoterapia e a terapêutica-alvo ou imunoterapia como tratamentos sistémicos. A utilização destes tratamentos e a sua administração individual ou combinada depende do tipo de cancro e estadiamento da doença, assim como de comorbilidades e estado geral de saúde da pessoa (Sousa, 2015).

A cirurgia consiste em remover (total ou parcialmente) o tumor, contudo, também pode ser utilizada para prevenir, diagnosticar, tratar e saber qual é o estado de desenvolvimento do cancro, assim como aliviar alguns dos sintomas (American Cancer Society, 2016a). É, habitualmente, realizada para tumores sólidos que se encontram contidos em um determinado lugar, por isso, é um tratamento local tratando apenas a parte do corpo que contém o cancro (National Cancer Institute, 2015c). A radioterapia é um tratamento local que utiliza altas doses de radiação para destruir células cancerígenas e reduzir tumores (Fuchs-Tarlovsky, 2013). Assim, é usada para curar o cancro, impedir uma recidiva, para parar ou tornar mais lento o seu crescimento e, ainda, para o alívio dos sintomas (National Cancer Institute, 2015d). A imunoterapia ou terapia biológica é um tratamento que ajuda o sistema imunitário a combater o cancro através da utilização de substâncias produzidas por

organismos vivos para tratar o cancro (National Cancer Institute, 2015e). Difere dos medicamentos quimioterápicos convencionais pois apresentam uma maior especificidade, cingindo-se a uma alteração genética particular, ou às suas consequências funcionais, das células de determinado cancro (Simões, 2014). A medicina de precisão tem como base a terapia dirigida e é um tipo de tratamento que atua sobre as alterações que promovem o crescimento, a divisão e a disseminação de células cancerígenas (National Cancer Institute, 2014a), utilizando fármacos que detetam e destroem seletivamente as células cancerígenas preservando, assim, as células saudáveis, podendo ser considerado um tipo especial de quimioterapia (American Cancer Society, 2016b). Assim, permite parar o crescimento das células cancerígenas e ajuda o sistema imunitário a destruir estas células (National Cancer Institute, 2014b). A terapia hormonal ou hormonoterapia utiliza fármacos que permitem lentificar ou parar o crescimento do cancro que utiliza hormonas para crescer, assim como diminuir a possibilidade de uma recidiva e o alívio dos sintomas, atuando através da inibição da produção hormonal ou bloqueando a ação das hormonas ao nível do seu recetor de forma a impedir a sua ação (Sousa, 2015). É utilizado para tratar cancros de próstata e de mama e é, frequentemente, implementado em simultâneo com outros tratamentos (National Cancer Institute, 2015f).

Este estudo incide essencialmente sobre dois tratamentos, a quimioterapia e o TMO, que se apresentam a seguir com mais pormenor:

2.1. Quimioterapia

É um tratamento sistémico que utiliza fármacos altamente tóxicos para destruir células cancerígenas. A quimioterapia é utilizada, portanto, para curar o cancro, parar ou lentificar o crescimento das células cancerígenas, ou reduzir as probabilidades de uma recidiva e, ainda, para o alívio dos sintomas. Pode ser administrada por via endovenosa, via oral, ou outras vias de administração (e.g., vesical, intratecal, intraperitoneal, intra-arterial) em função do local do tumor primário e/ou da metastização. É um tratamento comumente implementado e que pode ter finalidades distintas: quimioterapia neoadjuvante (quando administrada antes de cirurgia ou radioterapia com o intuito de diminuir o tamanho do tumor); quimioterapia adjuvante (quando administrada após de um tratamento com intuito curativo – cirurgia ou radioterapia –, destruindo quaisquer células tumorais ainda existentes); quimioterapia paliativa (administrada quando o tumor já se encontra numa fase avançada com metastização noutros locais; tem como objetivo tratar e aliviar a sintomatologia do cancro, não apresentado uma finalidade curativa).

Embora a quimioterapia seja benéfica no tratamento de uma variedade de malignidades, parece que os fármacos utilizados neste tratamento levam a um maior prejuízo nas células normais do que nas células cancerígenas (Gómez-Cruz, 2011), pois é um tratamento eficaz contra as células que se reproduzem rapidamente, quer sejam saudáveis ou cancerígenas. A danificação destas células saudáveis pode causar efeitos secundários indesejáveis como feridas na boca, náuseas e alopecia. Contudo, estes efeitos secundários melhoram frequentemente ou desaparecem após de acabar o tratamento de quimioterapia, sendo a fadiga o efeito secundário mais comum (National Cancer Institute, 2015g). Este tratamento encontra-se, geralmente, associado a efeitos secundários que afetam a QdV dos doentes assim como o seu desempenho nas suas atividades diárias (Sousa, 2015). Além disso, estudos corroboram que a quimioterapia parece estar associada com alterações cognitivas, fenómeno conhecido por *chemofog* ou *chemobrain*, o qual será abordado mais adiante.

2.2 Transplante de medula óssea (TMO)

Dependendo de onde provêm as células estaminais, o transplante pode ser denominado de medula óssea, de sangue periférico ou de cordão umbilical, neste caso em particular, destaca-se o TMO. A medula óssea é um tecido de consistência mole localizado no interior de vários ossos e onde se encontram as células que apresentam a capacidade de se diferenciarem, se auto-replicarem e darem origem a qualquer célula do sangue (Associação Portuguesa Contra a Leucemia [APCL], 2016) - células mãe, células progenitoras, células tronco, hemocitoblastos, células estaminais ou células hematopoiéticas totipotentes (Almaguer & Rodríguez, 2000). Assim, o TMO é um tipo de transplante de células estaminais utilizado para substituir a medula óssea que foi destruída pelo cancro ou por doses muito elevadas de quimioterapia e/ou radiação (American Cancer Society, 2016c; National Cancer Institute, 2015h), com a finalidade de reconstituição de uma nova medula saudável. O TMO permite que se utilizem doses elevadas de quimioterapia de forma a tentar eliminar todas as células cancerígenas (American Cancer Society, 2016c). Além disso, os transplantes podem ser: autólogos (i.e. o próprio paciente é o dador) ou alogénicos (i.e. o paciente recebe a medula óssea de outra pessoa).

O TMO é, portanto, um tratamento agressivo e fisicamente exigente utilizado quando ocorrem problemas com o funcionamento da medula óssea como é o caso de vários tipos de cancro hematológicos (e.g., leucemias, múltiplos mielomas, linfomas), alguns tumores sólidos, perturbações metabólicas e outras doenças (Austin & Rini, 2013).

Antes do transplante, o paciente recebe o regime de condicionamento, isto é, quimioterapia em altas doses, com ou sem radioterapia (Edman, Larsen, Hägglund, & Gardulf, 2001), com o intuito de destruir as células deficitárias da medula óssea, criar espaço medular para as células progenitoras que se irão transplantar e imunossuprimir o paciente para evitar a rejeição da nova medula (Almaguer & Rodríguez, 2000; Hospital Inglês, 2014). No fim do regime de condicionamento, a nova medula óssea é infundida no paciente através de um cateter venoso central, como se fosse uma transfusão de sangue. Durante o tempo que leva o procedimento, o paciente deverá permanecer hospitalizado em um quarto isolado para prevenir infecções até que o seu hemograma volte aos níveis adequados, o que pode levar várias semanas (Almaguer & Rodríguez, 2000). Os primeiros 100 dias são considerados cruciais e, durante este tempo, o funcionamento do sistema imunológico vai sendo restabelecido, e as complicações físicas devem ser cuidadosamente monitorizadas. A recuperação do funcionamento do sistema imunológico pode levar até 2 anos (Austin & Rini, 2013).

Para além do regime do condicionamento rigoroso que envolve quimioterapia de alta dose, dos efeitos secundários dolorosos, da longa hospitalização, e do isolamento social devido à imunossupressão, os indivíduos que recebem este TMO enfrentam também, durante a recuperação prolongada, a possibilidade de novas complicações físicas, tais como toxicidade de órgãos, infecções e doença de enxerto contra hospedeiro. Além disso, os indivíduos também relatam *distress* psicológico (Austin & Rini, 2013). Embora o impacto psicológico do TMO parece diminuir para muitos pacientes após o primeiro ano, outros experienciam efeitos duradouros mesmo vários anos após o transplante (Austin & Rini, 2013). Assim, há um risco significativo de complicações agudas e efeitos secundários tardios físicos e psicológicos que podem influenciar negativamente a QdV do paciente (Lee et al., 2006; Niederbacher, Them, Pinna, Vittadello & Mantovan, 2012; Pidala et al. 2009).

3. Alterações cognitivas na doença oncológica

O crescente desenvolvimento no diagnóstico e nos tratamentos oncológicos tem permitido um aumento no número de sobreviventes e, por sua vez, uma preocupação crescente acerca dos efeitos secundários adversos que os tratamentos acarretam (Collins, MacKenzie, Tasca, Scherling & Smith, 2012; Fardell et al., 2011; O'Farrell, MacKenzie &

Collins, 2013; Scherling & Smith, 2013). O declínio cognitivo é um dos efeitos secundários adversos encontrado a partir de testes neuropsicológicos e, também, mais relatado subjetivamente pelos sobreviventes oncológicos (Andreotti, Root, Ahles, McEwen & Compas, 2014; Biglia et al., 2012; Collins et al., 2012; Deprez et al., 2012; De Ruiter et al., 2011a; De Ruiter et al., 2011b; Jansen, Cooper, Dodd & Miaskowski, 2011; Fardell et al., 2011; Kanaskie & Loeb, 2015; López-Santiago, Cruzado, Custodio & Feliú, 2011), o qual pode afetar negativamente a QdV do indivíduo e o seu funcionamento diário (Wefel, Vardy, Ahles & Schagen, 2011). Estas alterações cognitivas são atribuídas, geralmente, aos efeitos tóxicos da quimioterapia, sendo assim denominadas como “*chemofog*” ou “*chemobrain*” (Collins et al., 2012; O’Farrell et al., 2013; Scherling & Smith, 2013).

Uma vez que a função cognitiva pode apresentar-se reduzida em diversos domínios, incluindo memória verbal e de trabalho, função executiva, atenção, concentração, linguagem e velocidade motora (Untura & Rezende, 2012), estudar as alterações cognitivas após os tratamentos oncológicos, nomeadamente, a quimioterapia, é fundamental de forma a minimizar os efeitos e proporcionar uma boa QdV e um bom desenvolvimento do indivíduo na sua vida diária (López-Santiago et al., 2011; Untura & Rezende, 2012).

As primeiras preocupações acerca dos efeitos do tratamento quimioterápico sobre a função cognitiva começaram a surgir na década de 1970, embora apenas em 1990 tenha começado a ser estudado mais pormenorizadamente (Untura & Rezende, 2012; van Dam, Schagen & Muller, 1998; Wieneke & Dienst, 1995).

A maioria dos estudos acerca dos efeitos cognitivos relacionados com quimioterapia têm sido realizados, principalmente, em pacientes com cancro da mama comparativamente com outros tipos de cancro, essencialmente, pela sua elevada prevalência e, geralmente, bom prognóstico (Mandelblatt et al., 2014; O’Farrell et al., 2013; Wefel & Schagen, 2012). Contudo, estudos têm demonstrado que efeitos semelhantes também ocorrem em pacientes com outros tipos de cancro (Fardell et al., 2011).

As alterações cognitivas relacionadas com a quimioterapia são um fenómeno multidimensional que acompanha o diagnóstico oncológico e tratamento quimioterápico e envolve a perceção de mudança do paciente nas suas capacidades cognitivas. Neste sentido, vários estudos corroboram os efeitos neurotóxicos da quimioterapia, mas estes efeitos não são totalmente responsáveis por todas as alterações neurocognitivas em indivíduos com cancro (Schilder et al., 2010). Estas alterações cognitivas são consistentes com alterações

neurofisiológicas, incluindo atrofia cortical, bem como diminuição da densidade neuronal e conectividade em regiões cerebrais críticas (Koppelmans et al., 2012). Estudos de neuroimagem demonstram que alguns regimes de quimioterapia podem induzir alterações estruturais e/ou funcionais no cérebro (Deprez et al., 2011; De Ruiter et al., 2011b; McDonald, Conroy, Ahles, West, & Saykin 2010), que também são acompanhadas por aumentos de preocupações cognitivas em autorrelatos, défices em testes neuropsicológicos, ou ambos (Fardell et al., 2011; Holohan, Von Ah, McDonald, & Saykin 2013; Wefel & Schagen, 2012). Estudos prospetivos encontraram disfunção cognitiva em uma porção substancial de pacientes oncológicos mesmo antes de começar a terapia adjuvante (Schilder, et al., 2010; Wefel, Saleeba, Buzdar, & Meyers, 2010), ou até mesmo na ausência de quimioterapia (Cimprich et al., 2010; Jansen et al., 2011; Scherling, Collins, MacKenzie, Bielajew & Smith, 2011; Schilder et al., 2010; Tager et al., 2010; Wefel et al., 2010), sugerindo que outros fatores para além da quimioterapia contribuem para estas alterações cognitivas (O’Farrell et al., 2013) e que o próprio cancro e/ou o diagnóstico de cancro podem ter um impacto na cognição (Fardell et al., 2011). Medidas de MRI da estrutura e função do cérebro também demonstraram diferenças pré-tratamento entre pacientes com cancro e um grupo controlo saudável (Scherling et al., 2011). Simultaneamente, existem cada vez mais estudos que demonstram que a exposição a quimioterapia é um fator contribuidor significativo para os sintomas cognitivos nos sobreviventes oncológicos (O’Farrell et al., 2013). No entanto, a exposição à quimioterapia está intrinsecamente ligada a outros fatores que podem causar distúrbios cognitivos, tais como *stress* e medicamentos paliativos psicoativos (Collins et al., 2012). Explicações sugeridas para os problemas pré-tratamento incluem, por exemplo, diminuição na reserva cognitiva (Wefel et al., 2010). Desta forma, os resultados para as alterações cognitivas em todos os tipos de cancro que não sejam do sistema nervoso central e múltiplas modalidades de tratamento assim como o comprometimento cognitivo encontrado antes do tratamento, conduziram à sugestão que tais alterações cognitivas seriam melhor referidas como “alterações cognitivas associadas ao cancro ou aos tratamentos oncológicos” (Hurria, Somlo & Ahles, 2007) para melhor compreender o que é provavelmente uma etiologia multifatorial além de unicamente a neurotoxicidade dos agentes quimioterápicos (Andreotti et al., 2014; Bender & Thelen, 2013; Merriman, Von Ah, Miaskowski & Aouizerat, 2013).

3.1. Domínios afetados

A ampla variedade de alterações cognitivas que os sobreviventes oncológicos exibem incluem problemas na atenção, concentração, memória, função executiva, velocidade de processamento, capacidades visuoespaciais (Ahles, Root & Ryan, 2012; Andreotti et al., 2014; Deprez et al., 2012; Fardell et al., 2011; Jim et al., 2012; Kanaskie & Loeb, 2015; Koppelmans et al., 2012; Lindner et al., 2014; McDonald et al., 2010; De Ruiter et al., 2011a; Small et al., 2011; Von Ah, 2015; Wefel & Schagen, 2012; Wefel et al., 2011). Contudo, existe uma divergência entre os estudos relativamente aos domínios cognitivos mais vulneráveis ao comprometimento cognitivo devido à natureza multifatorial dos testes neuropsicológicos e à atribuição pouco consensual de um teste particular a um dado domínio cognitivo (O'Farrell et al., 2013). A memória de trabalho e a velocidade de processamento (Syrjala et al., 2011) parecem ser os domínios mais sensíveis aos efeitos da quimioterapia (Collins et al., 2012). Contudo, num estudo realizado por Biglia e colaboradores (2012), os autores encontraram que 6 meses após o fim do tratamento quimioterápico parece existir uma diminuição no funcionamento cognitivo global e na atenção seletiva visual enquanto que a velocidade de processamento parece aumentar ao longo do tempo, e não foram encontradas diferenças significativas na avaliação pré e pós quimioterapia ao nível da memória a curto prazo e atenção sustentada.

Assim, os domínios cognitivos cruciais a avaliar nos testes neuropsicológicos incluem a atenção, concentração, velocidade de processamento, funcionamento executivo, aprendizagem, memória, capacidade visuoespacial e velocidade psicomotora (Deprez et al., 2012; Phillips et al., 2012), além das queixas subjetivas dos pacientes (Wefel et al., 2011).

No que diz respeito à atenção, Sohlberg e Mateer (2001) propuseram um modelo clínico: a atenção focada, na qual se responde a um estímulo específico; a atenção sustentada consiste na capacidade de manter o foco de atenção num estímulo num determinado período de tempo de forma contínua e repetida; a atenção seletiva refere-se à capacidade de manter a atenção perante estímulos distratores, focalizando a atenção em estímulos relevantes; a atenção dividida implica dividir a atenção entre vários estímulos para responder a múltiplas tarefas simultaneamente; e a atenção alternada consiste na capacidade de alternar o foco atencional para dar resposta a diferentes exigências cognitivas, implicando flexibilidade mental. Relativamente à memória humana, esta está dividida em função de critérios temporais, do conteúdo, do estado de consciência e dos processos envolvidos (Pinto, 2011). A memória de trabalho é efêmera, dura poucos segundos, retendo a informação apenas durante o tempo que esta é necessária (Junior, & Melo, 2011); a memória de trabalho regista, então, a informação

necessária para a pessoa “pensar, operar e agir no momento.” (Pinto, 2011). No que concerne à velocidade de processamento, esta consiste no intervalo de tempo necessário para realizar uma tarefa cognitiva mental ou psicomotora (Ojeda et al., 2012). Por fim, a função executiva é um termo abrangente para um conjunto de funções cognitivas de nível superior que regulam a capacidade do indivíduo de organizar pensamentos e atividades, priorizar tarefas, gerir o tempo de forma eficiente, e tomar decisões (De Ruiter et al., 2011), e permite, assim, que a pessoa se envolva num comportamento independente e intencional (Lezak, 2004). O funcionamento executivo inclui atividades como planeamento, tomada de decisão, julgamento, e a capacidade de mudar de atividades de uma forma flexível (flexibilidade cognitiva), (Kanaskie, 2012; Junior, Melo & Fora, 2011; De Ruiter et al., 2011b).

Sessenta por cento de sobreviventes de cancro da mama relataram através de medidas subjetivas problemas com o pensamento, memória e atenção. Desses, 60% notaram os problemas a partir dos 6 meses após o início do tratamento de quimioterapia e 76% relataram que os seus sintomas ficaram iguais ou pioraram durante os últimos 12 meses. A maioria das mulheres com queixas cognitivas, independentemente do tipo de tratamento (quimioterapia ou hormonoterapia) relataram problemas com a concentração, memória a curto-prazo e memória de evocação (Buchanan et al., 2015).

Jim e colaboradores numa meta-análise realizada em 2012 verificaram que 6 ou mais meses após o tratamento de quimioterapia, os doentes com cancro da mama podem esperar, em média, défices cognitivos, na capacidade verbal e visuoespacial e um funcionamento normal nos outros domínios cognitivos (atenção, funcionamento executivo, processamento da informação, velocidade de processamento, memória verbal, memória visual).

Phillips e colaboradores (2013) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise onde encontraram resultados pouco congruentes em relação à evolução das alterações do funcionamento cognitivo ao longo do tempo após o transplante (melhoria, declínio ou nenhuma mudança) comparativamente com as avaliações cognitivas pré-transplante. Alguns estudos encontraram melhorias ao longo do tempo, na atenção, no funcionamento executivo e na memória verbal e visual. Outros estudos verificaram um declínio ou défices persistentes da função cognitiva, na atenção, no funcionamento executivo, na velocidade de processamento e na memória verbal. Parece assim, existir mesmo alguma contradição entre os estudos no que se refere à atenção, ao funcionamento executivo, e à memória verbal.

3.2. Intensidade

As alterações cognitivas são, frequentemente, de natureza subtil, apresentando efeitos leves a moderados (Hutchinson, Hosking, Kichenadasse, Mattiske & Wilson, 2012; Janelins et al., 2011; Joly, Rigal, Noal & Giffard, 2011; Kanaskie, 2012). Apesar das mudanças serem subtis, estas podem ter implicações funcionais significativas para os indivíduos que enfrentam altas exigências cognitivas e podem afetar a sua QdV (O'Farrell et al., 2013; Scherling & Smith, 2013).

3.3. Aparecimento e duração

Há uma falta de clareza acerca do tempo das alterações cognitivas que acompanham a quimioterapia (Kanaskie, 2012). Estudos demonstram que estes declínios cognitivos podem ser experienciados durante a quimioterapia e persistir por períodos de tempo variáveis desde 1 e até 5 anos após este tratamento (Ahles et al., 2010; Ganz et al., 2012; Jansen et al., 2011; De Ruiter et al., 2011a) ou até 10-21 anos pós-tratamento (De Ruiter et al., 2011a; Koppelmans et al., 2012). Uma vez que os défices cognitivos continuam presentes, muitas vezes, anos após a administração de quimioterapia isso indica que a disfunção cognitiva relacionada com a quimioterapia pode não ser um fenómeno transitório sendo, pelo menos em parte, de longo prazo (Fardell et al., 2011; Koppelmans et al., 2012; Rodin & Ahles, 2012; De Ruiter et al., 2011a). Koppelmans e colaboradores (2012) verificaram que 20 anos após o tratamento com quimioterapia os domínios cognitivos mais afetados de sobreviventes com cancro da mama pareciam ser a memória verbal, a velocidade de processamento e a velocidade psicomotora.

Além disso, tal como foi supracitado, alguns estudos têm encontrado comprometimento cognitivo pré-quimioterapia (Scherling & Smith, 2013; Wefel et al., 2010), insinuando outros fatores que poderão contribuir, incluindo a própria doença e destacando a necessidade de desenhos de estudos longitudinais prospetivos (Lepage et al., 2014). Ainda, especificamente no caso do TMO, a grande maioria dos pacientes submetidos a este tratamento recebem outras modalidades de tratamento antes de serem admitidos para o transplante, o que pode conduzir a um comprometimento cognitivo prévio ao TMO (Phillips et al., 2013).

3.4. Fatores de risco e fatores confundidores

A idade é um fator de risco bem estabelecido para o declínio cognitivo, e os investigadores têm encontrado que os adultos com idade mais avançada podem ser mais

vulneráveis aos efeitos cognitivos adversos dos tratamentos oncológicos (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011; O'Farrell et al., 2013). Além disso, a reserva cognitiva, que representa a capacidade cognitiva inata e desenvolvida, assim como os anos de escolaridade, são considerados fatores protetores ao declínio cognitivo, já que influenciam positivamente as provas cognitivas (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011; O'Farrell et al., 2013). López-Santiago e colaboradores (2011) encontraram que parecia haver um pior desempenho nos testes cognitivos nos indivíduos com um nível de escolaridade inferior a 5 anos, nomeadamente, nos domínios da função executiva, memória verbal e capacidade psicomotora. Assim, a interação entre a idade avançada, baixa reserva cognitiva (menos anos de escolaridade) e exposição à quimioterapia é considerada como um fator de risco para o declínio cognitivo (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011). O'Farrell e colaboradores (2013) encontraram que a idade avançada e a baixa reserva cognitiva parecem ser fatores de risco para diminuições, particularmente, no domínio da velocidade de processamento.

Outra explicação que pode contribuir para a ocorrência de problemas cognitivos é a medida em que a pessoa se torna consciente da possibilidade dos problemas cognitivos após a quimioterapia, ou seja, a mera consciência sobre os potenciais efeitos secundários pode aumentar a ocorrência de efeitos secundários adversos (Schagen, Das & Vermeulen, 2012).

No que diz respeito aos fatores de confusão, um dos mais problemáticos é o *distress* associado ao diagnóstico e aos tratamentos, uma vez que os pacientes oncológicos encontram-se em elevado risco de ansiedade e depressão, o que também pode comprometer a função cognitiva. Assim, fatores como a fadiga, depressão e ansiedade podem ser moderadores da experiência sintomática, contudo, há estudos que mostram que os indivíduos apresentam alterações cognitivas mesmo quando esses fatores são controlados. Outros fatores de confusão incluem os efeitos da anestesia e cirurgia, o efeito da medicação e dos tratamentos administrados em conjunto com fármacos citostáticos, e a própria doença que podem, por si só, afetar a cognição (Bender & Thelen, 2013; O'Farrell et al., 2013).

3.5. O comprometimento cognitivo associado com o transplante de medula óssea (TMO)

Este tratamento pode levar a um risco significativo de comprometimento cognitivo (Ahles & Saykin, 2001; Ahles et al., 2003; Fliessbach et al., 2005), o qual pode ter consequências importantes para a QdV, apresentando impactos funcionais significativos tais

como a capacidade de voltar ao trabalho ou escola, função social, atingir objetivos profissionais e educacionais e realizar atividades que exijam memória, velocidade de processamento da informação, multitarefa e coordenação (De Brabander, Cornelissen, Smitt, Vecht & van den Bent, 2000; Fann, Alfano, Roth-Roemer, Katon & Syrjala, 2007; Syrjala et al., 2011).

Os relatos de défices cognitivos são comuns antes e após o transplante de células hematopoiéticas, sendo que os pacientes relatam frequentemente dificuldades de concentração, memória, em encontrar palavras e no processamento da informação (Booth-Jones, Jacobsen, Ransom & Soety, 2005; Syrjala, Dikmen, Langer, Roth-Roemer, & Abrams, 2004). Antes do TMO, 71% dos pacientes apresentam défices em 1 ou mais testes neurocognitivos (Syrjala, Dikmen, Langer, Roth-Roemer, & Abrams, 2004). Défices cognitivos no pré-transplante foram relatados no domínio da memória verbal, funcionamento executivo, atenção, velocidade de processamento, capacidade verbal, fluência verbal, destreza motora, memória visual e nas capacidades visuoespaciais (Phillips et al., 2013; Syrjala et al., 2004). Num outro estudo também foi encontrado que aproximadamente 20% dos pacientes antes do TMO revelaram défices na memória visual, na capacidade visuoespacial e nas funções psicomotoras, e que foram mais lentos na parte A do teste *Trail Making Test* do que o grupo de referência (Harder et al., 2005). A grande maioria dos doentes recebem tratamentos oncológicos antes do TMO, de entre os quais a quimioterapia, assim, é provável que o seu funcionamento cognitivo se apresente comprometido antes do transplante. Pacientes que não receberam tratamento prévio com quimioterapia antes do início do TMO parecem apresentar um risco inferior de comprometimento da função cognitiva antes do transplante (Syrjala, et al., 2004).

Apesar dos défices cognitivos parecerem ser evidentes num conjunto de pacientes antes do transplante de células hematopoiéticas, há inconsistências na literatura sobre se o funcionamento cognitivo diminui, permanece estável ou melhora após o TMO (Phillips et al., 2013). Syrjala e colaboradores (2011) encontraram um pior funcionamento cognitivo 80 dias após o TMO; contudo, entre 1 a 5 anos após o transplante, o funcionamento cognitivo parece ter voltado aos níveis pré-transplante, sendo que que a função executiva, em grande parte, se recupera para a maioria dos sobreviventes e que a memória parece ser menos resistente. Por outro lado, em uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Phillips e colaboradores (2013) não foram encontradas alterações significativas no funcionamento cognitivo do pré para o pós-TMO em nenhum dos 8 domínios (i.e., atenção, funcionamento

executivo, processamento da informação, velocidade psicomotora, capacidade verbal, memória visual, memória verbal e capacidade visuoespacial) embora tenham encontrado tendências de melhoria na memória verbal e visual.

Um ano após o TMO, os doentes parecem voltar aos seus níveis pré-transplante no que se refere à atenção, à velocidade de processamento, à aprendizagem, à integração visuomotora, à fluência verbal e à memória verbal (Syrjala et al., 2004). Para além disso, 1 ano após o TMO, o funcionamento executivo não se encontrava comprometido, parecendo mesmo ser ligeiramente superior ao da população normativa (Syrjala et al., 2004).

Parece ser provável que os pacientes que experienciam dificuldades cognitivas antes do TMO, não apresentem melhorias significativas no pós-transplante pelo menos até 360 dias (Phillips et al., 2013). Os doentes com comprometimento cognitivo antes do TMO apresentavam grandes probabilidades de continuarem com comprometimento cognitivo um ano após o transplante comparativamente com aqueles que não apresentaram défices antes do transplante, contudo, 54% dos doentes que não apresentaram comprometimento cognitivo no pré-TMO, apresentaram comprometimento cognitivo após 1 ano (Syrjala et al., 2004).

4. Avaliação Neuropsicológica – Medidas objetivas e subjetivas

A função cognitiva é avaliada objetivamente através de testes neuropsicológicos (Hutchinson et al., 2012; Wefel et al., 2011). Além disso, também é importante a recolha de dados de autorrelato para avaliar as queixas cognitivas subjetivas e para obter uma impressão geral da saúde física e mental dos participantes. (De Ruiter et al., 2011a). O autorrelato do comprometimento cognitivo diz respeito às dificuldades cognitivas percebidas experienciadas pelos indivíduos na sua vida diária (Pullens, De Vries & Roukema, 2010).

As medidas objetivas e subjetivas do comprometimento cognitivo após a quimioterapia são inconsistentes com taxas mais elevadas de relatos subjetivos de alterações cognitivas do que aquelas identificadas utilizando medidas neuropsicológicas objetivas (Hutchinson et al., 2012). Contudo, Biglia e colaboradores (2012) encontraram que os indivíduos não percecionavam os problemas cognitivos como importantes, não tendo encontrado diferenças significativas na perceção de défices cognitivos antes e 6 meses após o tratamento de quimioterapia; além disso, esta autoperceção parece não estar correlacionada com os resultados nos testes objetivos. Os pacientes mais jovens parecem relatar mais

queixas cognitivas (Booth-Jones et al., 2005). Em uma revisão sistemática realizada por Hutchinson e colaboradores (2012) verificou-se que, em um terço dos estudos nos quais encontraram associações entre as avaliações cognitivas objetivas e subjetivas, as medidas objetivas no domínio da memória pareciam estar mais relacionadas com queixas cognitivas. Apesar da falta de concordância entre as medidas de comprometimento cognitivo objetivo e subjetivo, ambas são importantes porque fornecem informação relevante sobre o funcionamento de pacientes oncológicos. Além disso, os défices cognitivos percebidos têm sido associados com a fadiga, pior QdV, depressão, e ansiedade, e parecem ter um impacto significativo no estilo de vida dos pacientes oncológicos (Hutchinson et al., 2012; O'Farrel et al., 2013). Indivíduos que apresentam uma maior percepção de comprometimento cognitivo parecem apresentar uma pior QdV global (Biglia et al., 2012).

A maioria dos estudos anteriores acerca das alterações cognitivas relacionadas com a quimioterapia apresentam uma fragilidade pois têm sido transversais, incluindo dados apenas a partir de pacientes após a quimioterapia e, assim, não fornecem informações sobre as alterações ao longo do tempo no funcionamento cognitivo entre sobreviventes oncológicos (Phillips et al., 2012; Scherling & Smith, 2013). Assim, os estudos transversais podem sobrestimar a deterioração associada à quimioterapia pois ignoram o dano prévio a este tratamento (López-Santiago et al., 2011). Desta forma, é necessário adotar um desenho prospetivo e avaliar antes, durante e após a quimioterapia (Biglia et al., 2011; Deprez et al., 2011; Jansen et al., 2011; Scherling & Smith, 2013). Os estudos longitudinais são necessários para entender o curso do desempenho cognitivo pós-tratamento ao longo da sobrevivência (Phillips et al., 2012) e determinar a estabilidade temporal das queixas cognitivas (Jacobs, Jacobsen, Booth-Jones, Wagner, & Anasetti, 2007), para estabelecer se os défices cognitivos emergiram devido à exposição da quimioterapia ou devido a outros fatores (Biglia et al., 2012) ou se eles já estavam presentes antes, como consequência do próprio cancro (Wefel et al., 2010) e, ainda, para avaliar como é que as mudanças no desempenho cognitivo se relacionam com as queixas cognitivas (Jacob set al., 2007).

Relativamente às medidas subjetivas das alterações cognitivas, para alguns indivíduos a consciência da alteração cognitiva começa durante a fase do tratamento quimioterápico, e para outros, essa consciência apenas ocorre meses após o último tratamento quimioterápico (Kanaskie & Loeb, 2015).

Num estudo realizado por Ganz e colaboradores (2013) em doentes de cancro da mama, as queixas elevadas de memória e/ou funcionamento executivo parecem estar associadas significativamente com o desempenho de domínios específicos nos testes neuropsicológicos. Mulheres com queixas cognitivas elevadas de alto nível cognitivo parecem apresentar um desempenho de memória verbal em testes neuropsicológicos marginalmente inferior à população normativa, demonstraram um pior desempenho na velocidade psicomotora e no funcionamento executivo; contudo, tendem a apresentar um melhor desempenho nos testes neuropsicológicos de memória visual. Pior desempenho neuropsicológico na memória verbal foi associado significativamente com elevadas queixas de memórias, enquanto que o funcionamento executivo neuropsicológico não foi associado significativamente com elevadas queixas do funcionamento executivo. Assim, os resultados sugerem que as queixas cognitivas subjetivas refletem em parte o desempenho neuropsicológico objetivo (Ganz et al., 2013).

Von Ah e Tallman (2015) examinaram um instrumento da função cognitiva percebida – FACT-Cog -, e exploraram a sua relação com o desempenho cognitivo objetivo. A pontuação total do FACT-Cog e, especificamente, as pontuações das subescalas de défices cognitivos percebidos e habilidades cognitivas percebidas estavam correlacionadas com medidas objetivas de memória verbal imediata, memória verbal retardada, e função executiva. Os resultados deste estudo sugerem que o FACT-Cog e, especificamente, estas duas subescalas (deficits cognitivos percebidos e habilidades cognitivas percebidas) podem ser clinicamente útil para identificar sobreviventes de cancro da mama com comprometimento cognitivo (Von Ah & Tallman, 2015).

5. Qualidade de vida

A QdV é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a “*percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, dentro do contexto dos sistemas de cultura e valores nos quais está inserido e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*” (WHOQOL Group, 1994). Consiste num estado de bem-estar físico, mental e social e não significa somente ausência de doença. Portanto, é subjetiva e multidimensional, encontrando-se inserida num contexto cultural, social e ambiental (Kisch, Lenhoff, Zdravkovic & Bolmsjo, 2012). Entrando numa área mais específica, a QdV

relacionada com a saúde refere-se “à forma como o bem-estar físico, emocional e social normal ou esperado é afetado por uma condição ou tratamento médico” (Cella, 1995).

A avaliação da QdV envolve várias dimensões de bem-estar, incluindo o bem-estar físico (que inclui efeitos secundários da doença, sintomas e efeitos dos tratamentos), o bem-estar funcional (que inclui capacidades do indivíduo, limitação de papéis e autocuidado), o bem-estar emocional (que inclui o *distress* emocional e as experiências emocionais positivas), e o bem-estar social (relacionado com a intimidade, sexualidade e relações familiares, assim como com a rede de suporte e de apoio fornecido pela rede social), (Lau et al., 2002).

Os défices cognitivos relacionados com a quimioterapia podem persistir durante anos e podem afetar profundamente o funcionamento diário do sobrevivente (Buchanan et al., 2015) e a QdV dos indivíduos, assim como a da família e dos amigos (Scherling & Smith, 2013), exigindo grandes esforços no dia-a-dia (Kanaskie & Loeb, 2015). Além disso, alguns dos sintomas de alterações cognitivas podem ser assustadores e levar ao sofrimento emocional. As consequências físicas e psicológicas resultantes podem, portanto, causar um impacto significativo na QdV (Kanaskie, 2012). O comprometimento cognitivo pode, portanto, afetar a autoconfiança, autoestima, relações sociais - diminuindo a sua participação nas atividades da vida social, capacidade percebida para o trabalho dos indivíduos - dificultando a reentrada no trabalho, e pode provocar sentimentos de depressão (Von Ah, 2015; Von Ah et al., 2013; Walker et al., 2012). Ao nível do trabalho, os indivíduos preocupam-se, frequentemente, com o desempenho e qualidade, não sendo capazes de obter os seus níveis anteriores de competência, dificultando assim a reentrada no trabalho e levando a exploração de novas opções profissionais que requeiram menos exigências cognitivas (Kanaskie & Loeb, 2015; Munir et al., 2011). Em relação à vida social, os sobreviventes oncológicos podem sentir-se envergonhados quando não conseguem lembrar-se dos nomes, datas, ou lugares e, portanto, evitam frequentemente situações sociais (Von Ah, 2015).

Relativamente ao TMO, o período pós-transplante parece acarretar maiores dificuldades pois, apesar dos problemas físicos serem menos severos, os pacientes enfrentam muitos problemas em voltar à “normalidade”, apresentando frequentemente fadiga, alterações no sono, falta de energia e limitações funcionais (Poloméni, Lapusan, Bompont, Rubio, & Mohty, 2015). Bieri e colaboradores (2008) também constataram que há uma conexão importante entre a atividade relacionada com o trabalho, a QdV e o bem-estar, verificando-

se neste estudo que os pacientes classificaram a sua QdV tanto mais satisfatória quando mais capazes são de trabalhar. Por outro lado, a incapacidade para trabalhar ou retomar o trabalho anterior parece conduzir a uma redução considerável na QdV (Niederbacher et al., 2012). Neste sentido, Wong e colaboradores (2010), também verificaram que a capacidade de manter o trabalho parece ser um indicador importante de reabilitação para uma vida normal e que o não voltar ao trabalho parece estar relacionado com uma pior saúde.

Num estudo conduzido por Poloméni e colaboradores (2015), verificou-se que as pontuações de bem-estar emocional foram inferiores em pacientes que citaram mais problemas funcionais, tendo poucas pessoas apresentado dificuldades no bem-estar social. A avaliação da QdV dos pacientes revelou assim problemas em relação ao bem-estar físico e emocional (30%) e dificuldades funcionais (46%), (Poloméni et al., 2015).

Num estudo realizado por Cohen, Mendoza, Gning, e Cleeland (2012) foi encontrada uma pior QdV 30 dias pós-TMO. Neste mesmo sentido, O. Ovayolu, N. Ovayolu, Kaplan, Pehlivan, e Karadag (2013), encontraram que os pacientes apresentavam uma QdV diminuída tanto um mês antes como um mês após o TMO e este declínio aumentava no primeiro mês após o transplante. Já Sirilla e Overcash (2012) encontraram que a QdV estava diminuída até 30 dias após o alotransplante e que a sua pontuação voltou à baseline pelo dia 180. Além disso, parece existir uma relação entre a QdV e a severidade dos sintomas, sendo que as pessoas que relataram uma melhor QdV, também relataram menos sintomas severos (e.g., fraqueza física, falta de apetite, perturbação no sono, fadiga) em comparação com aqueles que relataram valores inferiores de QdV (Cohen et al., 2012). Assim, à medida que a severidade dos sintomas aumenta, a QdV parece deteriorar-se (Ovayolu et al., 2013). Por outro lado, num estudo realizado por Mosher e colaboradores (2011) os resultados sugerem que os recursos sociais e económicos e a perceção do estado funcional podem ser melhores preditores da QdV do que o estado da própria doença e das suas complicações; assim, entre 1 a 3 anos após o TMO, estes investigadores verificaram que o comprometimento funcional era o único preditor significativo da QdV, com melhor desempenho a prever melhor QdV. Por outro lado, os sujeitos com menos comprometimento emocional, os que estavam empregados, e aqueles que apresentavam rendimentos mais elevados, apresentavam também melhor QdV (Mosher, DuHamel, Rini, Corner, Lam, & Redd, 2011).

A QdV global no estudo conduzido por Kisch e colaboradores (2012), parece estar deteriorada no 100º dia após o TMO e melhorou após essa altura. Analisando

pormenorizadamente esses resultados, foram encontradas deteriorações significativas na maioria das dimensões da QdV (i.e., bem-estar físico, bem-estar social/familiar e no bem-estar funcional, incluindo a QdV em geral) ao longo do tempo até 100 dias após o transplante e ainda deteriorações no bem-estar físico e no bem-estar social/familiar até 12 meses pós-TMO, enquanto o bem-estar emocional aumentou ao longo do tempo. A presença de infecção significativa, género feminino, transplante com células-tronco de um irmão e recaída após o TMO foram os fatores associados com deterioração na QdV, enquanto a ausência de infecção significativa e o estado civil “outro que casado” foram associados com melhoria no bem-estar emocional. A presença de infecções significativas foi o fator mais fortemente associado com a diminuição da pontuação na QdV global, enquanto que a presença da doença enxerto contra hospedeiro foi apenas associada com o comprometimento do bem-estar físico.

No estudo de Yasar e Akin (2016) com paciente turcos pós-TMO, a QdV foi moderadamente afetada, nomeadamente a subescala de bem-estar físico, e a vida social e o bem-estar familiar foram os aspetos da QdV menos afetados. Pacientes que voltaram ao hospital para tratamento após o TMO apresentaram pior QdV do que aqueles que ficaram em vigilância. Para além disso, uma história de hospitalização mais negativa também afeta a QdV dos pacientes. Assim, as pontuações dos pacientes hospitalizados após a alta do TMO, na vida social e o bem-estar familiar, na subescala de bem-estar funcional, e na QdV global foram significativamente inferiores às pontuações dos pacientes que não tiveram uma história de hospitalização após a alta do transplante de medula óssea (Yasar & Akin, 2016).

Grulke, Albani e Bailer num estudo realizado em 2012 relataram que os pacientes que se submeteram ao transplante de células hematopoéticas apresentaram valores de QdV muito baixos durante o seu tratamento no hospital, tendo 1 ano após o transplante, a sua QdV voltado aos níveis normais, apesar dos pacientes continuarem a relatar fadiga, dispneia, e perturbação do sono (Grulke, Albani & Bailer, 2012). Bevans e colaboradores (2014) verificaram que só 3 ou mais anos após o transplante, a saúde física, a saúde mental e a QdV relacionada com a saúde voltaram aos valores normativos e num estudo de Wong e colaboradores (2010) passado esse tempo a QdV parece até ter aumentado. Assim, a QdV parece melhorar quanto mais o tempo decorrido desde o transplante, no caso de este ser alogénico (Niederbacher et al., 2012).

Foram encontradas relações significativas entre pontuações da QdV e sintomas depressivos, fadiga, ansiedade, e problemas de sono (Von Ah & Tallaman, 2015). Ainda,

género feminino, a idade avançada, o baixo nível económico e o baixo nível de escolaridade são fatores que parecem afetar negativamente a QdV (Ovayolu et al., 2013). Para além disso, os autores deste estudo referem que os pacientes com mais de 6 meses de diagnóstico apresentaram valores mais baixos de QdV física e mental, assim como aqueles que não acreditavam que o transplante de células hematopoiéticas pudesse ser curativo (Ovayolu et al., 2013).

López-Santiago e colaboradores (2011) encontraram que apenas a dimensão da função social na QdV parece estar relacionada com alguns testes cognitivos, sendo que um maior apoio social percebido parece estar associado a um menor desempenho cognitivo nos testes cognitivos ao nível da capacidade psicomotora, memória verbal e função executiva.

Estudo empírico

1. Objetivos

A presente investigação enquadra-se num estudo mais abrangente que está a decorrer no IPO (Instituto Português de Oncologia) com pacientes envolvidos no programa de Transplante de Medula Óssea - TMO e tem como objetivo estudar as alterações cognitivas relacionadas com o transplante de medula óssea. Pretende-se também analisar a perceção que estes pacientes têm sobre o seu funcionamento cognitivo, bem como perceber se esta perceção vai ao encontro dos resultados obtidos nos testes neurocognitivos objetivos. Tenciona-se ainda perceber o impacto destes tipos de tratamento oncológico nas diferentes dimensões da QdV destes indivíduos (i.e., bem-estar físico, emocional, social/familiar e funcional). E, por fim pretende-se analisar a relação entre as alterações cognitivas, tanto as objetivas como as subjetivas, e a QdV.

De acordo com a revisão da literatura atrás apresentada levantaram-se algumas questões de investigação, que a seguir se referem.

Uma primeira grande questão prende-se com a identificação das alterações cognitivas que poderão ocorrer nos pacientes envolvidos no programa de TMO, que envolvem não só o pós-transplante mas também o pré-TMO, tendo em conta que toda a preparação necessária para o TMO, incluindo os intensos tratamentos de quimioterapia a que estes pacientes são

sujeitos, poderão ter impacto nas funções cognitivas. Parece não haver dúvidas sobre a existência de alterações cognitivas antes do TMO (Harder et al., 2005; Phillips et al., 2013; Syrjala, 2004), verifica-se no entanto, alguma inconsistência na identificação dos domínios cognitivos afetados (Syrjala, 2004; Booth-Jones et al., 2005; Heinonen et al., 2005; Syrjala et al., 2011; Phillips et al., 2013). A pertinência da existência de alterações cognitivas alicerça-se também nos relatos dos pacientes que mencionam a existência de défices quer antes quer após o TMO, nomeadamente ao nível da atenção, da memória e no processamento da informação (Booth-Jones et al., 2005; Heinonen et al., 2005; Syrjala, et al., 2004). Há, contudo, inconsistências na literatura sobre essas alterações percebidas (Phillips et al., 2013). Défices cognitivos percebidos no pré-transplante foram relatados no domínio da memória verbal, funcionamento executivo, atenção, velocidade de processamento, capacidade verbal, fluência verbal, destreza motora, memória visual e nas capacidades visuoespaciais e psicomotoras (Harder et al., 2005; Phillips et al., 2013; Syrjala, 2004). Nesse sentido este estudo pretende em primeiro lugar identificar, junto desses pacientes oncológicos, quais os domínios cognitivos afetados, uma vez que não existe consistência relativamente a estes e, assim, formula-se a seguinte questão de investigação: *quais serão as funções cognitivas afetadas antes do transplante, 3 meses e 1 ano após o TMO?*

Em relação à evolução das alterações cognitivas ao longo do tempo, Syrjala e colaboradores (2011) verificaram um pior funcionamento cognitivo (essencialmente do funcionamento executivo, atenção, velocidade de processamento e memória de trabalho) após o TMO, mas 1 a 5 anos pós-transplante o funcionamento cognitivo parecia voltar aos níveis anteriores ao tratamento. Assim, levanta-se a seguinte questão: *será que 1 ano após o TMO, o funcionamento cognitivo volta aos níveis do pré-transplante?*

Tendo em conta que a escolaridade parece funcionar como um fator protetor em relação aos défices cognitivos (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011; O'Farrell et al., 2013) *será que para estes pacientes quanto mais anos de escolaridade melhor o desempenho cognitivo?* Considerando também que a idade é um fator que parece influenciar desfavoravelmente o desempenho cognitivo (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011) mas, que por outro lado são os pacientes mais jovens aqueles que parecem relatar mais queixas cognitivas (Booth-Jones et al., 2005), *pretende-se analisar a relação da idade com o desempenho cognitivo objetivo e também com o relato de queixas cognitivas.*

A literatura também refere que as medidas objetivas e subjetivas do comprometimento cognitivo após a quimioterapia não são semelhantes, apresentando os relatos subjetivos taxas mais elevadas de alterações cognitivas do que aquelas que são identificadas utilizando medidas neuropsicológicas objetivas (Biglia et al., 2012; Hutchinson et al., 2012). É no intuito de analisar esta discrepância entre as medidas objetivas e subjetivas que se formula a seguinte questão: *os relatos subjetivos de alterações cognitivas estarão ou não relacionados com o comprometimento cognitivo mostrado por testes neuropsicológicos objetivos?*

O segundo grande foco deste estudo prende-se com a QdV e as suas diferentes dimensões (i.e., bem-estar físico, emocional, social/familiar e funcional). A literatura revela uma inconsistência nos resultados obtidos nas diferentes dimensões da QdV (Kisch et al., 2012; Poloméni et al., 2015; Yasar e Akin, 2016) e também na forma como estas se comportam ao longo do tempo. Owayolu e colaboradores (2013) verificaram que a QdV se encontrava diminuída antes do TMO, sendo o bem-estar físico aquele que apresentava pontuações mais baixas. Contudo, em estudos realizados por Sirilla e colaboradores (2012) e Kisch e colaboradores (2012) as pontuações obtidas na QdV encontraram-se dentro dos valores normativos para a população americana. Assim, num primeiro ponto, procurar-se-á identificar as áreas da QdV mais afetadas mesmo antes do TMO.

Em relação à QdV pós-transplante, alguns estudos referem que a QdV global parece melhorar ou até mesmo voltar aos níveis normais quanto mais tempo tiver decorrido após o TMO (Niederbacher et al., 2012; Kisch et al., 2012; Sirilla & Overcash, 2012; Grulke et al., 2012) e no que diz respeito aos diferentes domínios da QdV alguns investigadores (Kisch et al., 2012) encontraram deteriorações significativas no bem-estar físico, social/familiar e funcional até 100 dias pós-TMO, que se mantiveram até 12 meses pós-tratamento no que se refere ao bem-estar físico e social/familiar, ao passo que no que diz respeito ao bem-estar emocional, este foi sempre aumentando com o tempo. Segundo alguns autores (Yasar e Akin, 2016) o bem-estar físico parece ser aquele que apresenta maior deterioração, mas outros estudos também referem o bem-estar emocional e o funcional (Kisch et al., 2012; Poloméni et al., 2015). Desta forma, pretende-se investigar *que dimensões da QdV serão mais afetadas pelo TMO, mesmo no tempo que antecede o transplante. E também após o transplante, nomeadamente aos 3 meses e 1 ano após.*

Uma terceira e última grande questão deste estudo prende-se com a relação entre a QdV e as alterações cognitivas. Os défices cognitivos percebidos têm sido associados com fadiga,

pior QdV e parecem ter um impacto significativo no estilo de vida dos pacientes oncológicos (Hutchinson et al., 2012; Kanaskie, 2012; Scherling & Smith, 2013; Wefel et al., 2011). No entanto um estudo realizado por Booth-Jones e colaboradores (2005), que tem em conta as alterações cognitivas medidas de forma objetiva e subjetiva, refere que apenas as queixas cognitivas, e não as medidas objetivas do funcionamento cognitivo, estavam relacionadas com uma diminuição da QdV quer física quer mental. Neste sentido, Harder e colaboradores (2005) também verificaram que a QdV e o desempenho cognitivo não se encontravam relacionados. É tendo em conta esses resultados que pretendemos averiguar como é que a QdV se relaciona com a perceção de alterações cognitivas e com o desempenho cognitivo objetivo, e que se formulam as seguintes questões: *será que os indivíduos que apresentam uma maior perceção de défices cognitivos se avaliam com uma pior QdV? Será que o desempenho cognitivo nos testes objetivos se relaciona com a QdV?*

2. Metodologia

2.1. Participantes

Esta investigação destina-se a doentes oncológicos que estão inseridos no programa de TMO no IPO do Porto.

Considerando a Tabela 1, este estudo foi constituído por um total de 46 participantes no período pré-TMO, a maioria do sexo masculino (67,4%), com idades compreendidas entre os 19 e os 64 anos. Dez dos participantes apresentavam 9 anos de escolaridade tendo concluído o terceiro ciclo do Ensino Básico, outros 10 concluíram o Ensino Secundário (12 anos de escolaridade), 8 concluíram o segundo ciclo do Ensino Básico (6 anos), 5 apresentavam 4 ou menos anos de escolaridade e os restantes finalizaram o Ensino Superior. A maioria dos participantes eram casados (63.0%). Em relação à situação profissional, e salientando a existência de 13 resultados omissos, nos restantes 33, a maioria encontrava-se de baixa médica (57.6%).

Tabela 1
Caraterização sociodemográfica da amostra (N=46)

Variáveis	N	Média ± DP	Mínimo – Máximo	Nº de participantes (%)
Sexo	46			
Masculino				31 (67.4)
Feminino				15 (32.6)

Idade (anos)	46	45.35 ± 12.14	19 - 64	
19-34				9 (19.6)
35-50				19 (41.3)
51-64				18 (39.1)
Estado civil	46			
Solteiro				13 (28.3)
Casado				29 (63.0)
União de facto				4 (8.7)
Habilitações literárias	46	10.96 ± 4.90	0 - 22	
1º ciclo do ensino básico – 4º ano				5 (10.9)
2º ciclo do ensino básico – 6º ano				8 (17.4)
3º ciclo do ensino básico – 9º ano				10 (21.7)
Ensino secundário – 12º ano				10 (21.7)
Ensino Superior – Licenciatura				7 (15.2)
Ensino superior – Mestrado				4 (8.7)
Ensino Superior – Doutoramento				2 (4.3)
Situação profissional	33			
Ativo				3 (9.1)
De baixa médica				19 (57.6)
Desempregado				7 (21.2)
Reformado				4 (12.1)

No que diz respeito às características clínicas, apresentadas na Tabela 2, o diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda foi o mais frequente entre os participantes (32.6%) sendo os restantes também doença maligna hematológica. Para metade dos participantes a doença tinha sido diagnosticada no período igual ou inferior a um ano até ao momento da avaliação pré-TMO (50.0%). Todos os participantes receberam tratamento de quimioterapia antes de serem submetidos ao procedimento do TMO. Os 46 participantes estavam propostos para transplante alogénico de medula óssea, contudo, 6 deles já tinham sido submetidos a transplante autogénico. Um dos participantes apresenta antecedentes de cancro da mama em 2008 e recidiva em 2015, tendo sido submetido a cirurgia e radioterapia e encontra-se atualmente sob hormonoterapia, e outro revela antecedentes de cancro de reto em 2011, tendo realizado cirurgia. Assim, e descontando os 14 omissos, um participante realizou cirurgia, 7 foram tratados com radioterapia, 3 com imunoterapia e 1 com hormonoterapia antes do procedimento do TMO. A maioria da população estudada não apresenta antecedentes psicopatológicos (82.6%), contudo, 3 dos participantes apresentam antecedentes de ansiedade, 2 de depressão, e 3 de ambas as sintomatologias. Atualmente 7 dos participantes encontra-se a tomar antidepressivo, 1 está medicado com ansiolítico e 2 sujeitos tomam ambos psicofármacos. O grau de fadiga apresentado pelos 32 participantes que responderam a esta questão foi em média 3.98 (DP = 1.53) numa escala de 1 a 10.

Nenhum dos doentes revelou presença de tumores ou metástases no cérebro ou SNC, outras lesões cerebrais, nem apresentou um grau de fadiga muito elevado (superior a 7) que justificasse a sua exclusão. Apenas um dos participantes revelou abuso de drogas no passado, sendo que nenhum dos restantes referiu abuso de álcool ou outras substâncias quer na atualidade ou no passado.

Tabela 2

Caraterização clínica da amostra (N=46)

Variáveis	N	Média ± DP	Mínimo – Máximo	Nº de participantes (%)
Diagnóstico	46			
Leucemia mieloblástica aguda				15 (32.6)
Leucemia mieloblástica crónica				3 (6.5)
Leucemia linfoblástica aguda				10 (21.7)
Linfoma				4 (8.7)
Mieloma múltiplo				2 (4.3)
Síndrome mielodisplásico				9 (19.6)
Mielofibrose				3 (6.5)
Tempo desde diagnóstico (meses)	32	1.88 ± 1.10	1 – 4	
≤ 12				16 (50.0)
De 13 a 36				9 (28.1)
De 37 a 60				2 (6.3)
> 60				5 (15.6)
Tratamentos	32			
Transplante de medula óssea				6 (18.8)
Autogénico				6 (10.0)
Alogénico				0
Quimioterapia				43 (93.5)
Cirurgia				1 (3.1) ^{a, b}
Radioterapia				7 (21.9) ^a
Imunoterapia				3 (9.4)
Hormonoterapia				1 (3.1) ^a
Psicofármacos	43			
Antidepressivos				7 (16.3)
Ansiolíticos				1 (2.3)
Ambos				2 (4.7)
Antecedentes psicopatológicos	46			
Sem antecedentes				38 (82.6)
Ansiedade				3 (6.5)
Depressão				2 (4.3)
Ansiedade e depressão				3 (6.5)
Grau de fadiga	32	3.98 ± 1.53	1.0 – 7.0	

a. Um participante com antecedentes de cancro da mama em 2008 e 2015

b. Um participante com antecedentes de cancro de reto em 2011

2.1. Instrumentos

2.1.1. Questionário sociodemográfico e clínico

O questionário é composto por duas partes, sendo a primeira sociodemográfica, para recolha da seguinte informação: a idade, o género, o estado civil, a profissão e a situação profissional atual; e a segunda clínica, e inclui a informação que se segue: data de diagnóstico do cancro, tipo de cancro e estágio de desenvolvimento, tratamento realizado, medicação, antecedentes psicopatológicos, apresentação de metástases ou outro tipo de lesões cerebrais, abuso de substâncias e grau de fadiga.

2.1.2. Instrumentos para a avaliação cognitiva

Para uma compreensão das funções cognitivas o mais completa possível foram aplicados os seguintes instrumentos: *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), *Trail Making Test A e B* (TMT A e B), *INECO Frontal Screening* (IFS), e o subteste da WAIS III – Memória de Dígitos.

2.1.2.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

O diagnóstico precoce e o rastreio do comprometimento cognitivo são extremamente importantes (Freitas, Prieto, Simões, & Santana, 2014; Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2011). Assim, Nasreddine e colaboradores (2005) desenvolveram o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) que constitui um instrumento breve de rastreio cognitivo (Freitas, Simões, Martins, Vilar, & Santana, 2010), com o intuito de examinar formas mais leves de deterioração cognitiva, proporcionando uma rápida indicação do estado cognitivo global de um indivíduo (Freitas, et al., 2014). Desta forma, o MoCA fornece uma estimativa quantitativa fiável e válida da função cognitiva com base na avaliação global da cognição como um constructo unidimensional (Freitas, et al., 2014), e é mais adequado ao rastreio cognitivo da população com escolaridade mais elevada.

Este instrumento é constituído por um protocolo de uma página, cujo tempo de administração é de curta duração, aproximadamente 10 a 15 minutos, e por um manual onde são explicitadas as instruções para a administração das provas e definido o sistema de cotação do desempenho nos itens (Freitas, et al., 2010, 2014). O MoCA avalia oito domínios cognitivos: função executiva; capacidade visuoespacial; memória de curto prazo; linguagem; atenção, concentração e memória de trabalho; e orientação temporal e espacial (Nasreddine et al., 2005, Freitas et al., 2014), e contempla diversas tarefas em cada domínio (Freitas et al., 2010). A pontuação do MoCA é o resultado do somatório dos pontos de cada

tarefa concluída com êxito, em uma escala de 0 a 30 pontos, em que pontuações mais elevadas indicam melhor desempenho cognitivo (Nasreddine et al., 2005).

O MoCA foi traduzido, adaptado e validado para a população Portuguesa por Freitas, Simões, Martins, Vilar e Santana (2010) e tem sido amplamente utilizado na prática clínica e na investigação. Apresenta uma consistência interna de 0.775 medido pelo alfa de *Cronbach*. As normas para a população portuguesa foram calculadas e estratificadas de acordo com a idade e o nível de escolaridade já que estas são as variáveis que mais contribuem para prever a pontuação no teste, explicando 49% da variância total. A média obtida foi de 24.70 (DP = 3.67) para todas as idades e todos os níveis de escolaridade. O MoCA parece assim apresentar boas características psicométricas e uma excelente sensibilidade, utilidade e precisão (Freitas, et al., 2011, 2014).

2.1.2.2. INECO Frontal Screening (IFS)

Torralva e colaboradores (2009) desenvolveram o *Institute of Cognitive Neurology* (INECO) *Frontal Screening* (IFS), com o objetivo de fornecer um instrumento breve, simples e mais sensível à disfunção executiva em condições neurodegenerativas. O teste é administrado em aproximadamente 10 minutos e a pontuação total varia entre 0 e 30, correspondendo a soma das pontuações dos oito subtestes. Os subtestes avaliam os seguintes processos: (1) programação motora (série de Lúria “punho-lado-palma”), (2) sensibilidade à interferência (instruções conflituosas), (3) controlo inibitório (*go-no-go*), (4) memória de trabalho para dígitos (dígitos em ordem inversa), (5) memória de trabalho verbal (meses do ano de trás para a frente), (6) memória de trabalho espacial (tocar nos quadrados na ordem inversa ao realizado pelo examinador), (7) capacidade de abstração (interpretação de provérbios) e (8) controlo inibitório verbal (*hayling test*). Além disso, estes oito subtestes abrangem diversos domínios: resposta inibitória e mudança de contexto – *set shifting*, abstração, e memória de trabalho.

Moreira, Lima e Vicente (2014), na validação do teste para a população portuguesa, obtiveram como pontuação média do IFS 23.49 (DP = 4.13). Tanto no estudo original como no realizado por Moreira e colaboradores (2014), o IFS exibe boa consistência interna, sensibilidade e especificidade, sendo que neste último foi encontrado um alfa de *Cronbach* de 0.69. O nível da escolaridade e a idade revelaram-se preditores significativos explicando 52.7% da variância total (Moreira et al., 2014).

2.1.2.3. Trail Making Test (TMT) A e B

O *Trail Making Test* (TMT) é um teste de rastreio visuo-conceptual e visuo-motor que avalia a flexibilidade cognitiva, a atenção visual sustentada, o planeamento espacial, capacidade de alternância, capacidade grafomotora, sequenciação velocidade de processamento e velocidade motora, assim como aspetos da função executiva (Wefel et al., 2011). É composto por duas partes: a parte A, que consiste em ligar sequencialmente, com um traço, 25 números distribuídos aleatoriamente em uma folha, o que requer verificação visual, velocidade grafomotora e atenção (Syrjala et al., 2011); e a parte B, que mantém a mesma lógica de conexão mas devem unir-se números e letras, distribuídos aleatoriamente, de forma alternada e sequencial, acrescentando componentes da função executiva, incluindo alternância, controlo inibitório e flexibilidade cognitiva (Syrjala et al., 2011). Assim, a execução da parte B do TMT envolve funções que não se encontram implicadas na parte A, dado que exige uma alternância contínua entre duas categorias diferentes de estímulos. Com este instrumento pretende-se, de um modo simples e eficaz, examinar a integridade da capacidade para alternar entre conceitos e a flexibilidade cognitiva dos sujeitos da amostra através da avaliação do desempenho global na prova.

Em ambas as partes, a cotação obtém-se através do número de segundos necessários para concluir a tarefa corretamente (Syrjala et al., 2011), isto é, a pontuação depende do tempo de execução de cada parte.

O TMT tem propriedades psicométricas adequadas, não é dependente da linguagem (Wefel et al., 2011) e apresenta bons indicadores de consistência interna (Lezak, 2004). A validação para a população portuguesa foi realizada por Cavaco e colaboradores (2013), indicando que a parte A era realizada numa média de 58 s (DP = 37) e de 119 s (DP = 73) para a parte B. Foram, ainda, encontradas correlações negativas significativas com a idade e o nível de escolaridade dos participantes em ambas as partes, explicando 57% (parte A) e 50% (parte B) da variância, em conjunto com o sexo (Cavaco et al., 2013).

2.1.2.4. Memória de dígitos em ordem direta e inversa – subteste WAIS-III

O subteste Memória de Dígitos da escala Wechsler de Inteligência (WAIS-III) permite a avaliação dos processos mnésicos a curto prazo que envolvem a manipulação de informação durante um pequeno período de tempo. A 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos, ou WAIS III (Wechsler, 2008) foi adaptada e aferida para a população portuguesa.

O subteste Memória de Dígitos é composto por duas tarefas: os dígitos em sentido direto, composto por oito itens, e os dígitos em sentido inverso, constituído por sete itens, havendo um aumento da complexidade uma vez que há um aumento gradual da quantidade de dígitos em cada série. A ordem direta é aplicada em primeiro lugar, seguida pela inversa, que é administrada independentemente se o participante fracassa na ordem direta. Cada item é formado por dois conjuntos de dígitos constituindo duas tentativas, sendo ambas aplicadas. Assim, na prova de dígitos em sentido direto o sujeito deve repetir os algarismos na mesma ordem que os ouviu, mas na parte dos Dígitos em sentido inverso deve repetir a sequência pela ordem inversa (Figueiredo & Nascimento, 2007). A pontuação é de 0 pontos se o indivíduo falhar ambos os ensaios de cada item, 1 ponto se repetir corretamente um ensaio (uma das sequências) de um item e 2 pontos se repetir corretamente os dois ensaios de cada item. Assim, a pontuação máxima para a prova de Memória de Dígitos é de 30 pontos, sendo 16 pontos possíveis para os dígitos em sentido direto, e 14 pontos para os dígitos em sentido inverso.

A tarefa dos dígitos na ordem direta permite a avaliação da memória auditiva imediata nas suas componentes de retenção de informação, e a prova de repetição dos dígitos na ordem inversa permite observar a manipulação da informação. Desta forma, as duas partes da prova avaliam dimensões distintas uma vez que a memorização de dígitos e a sua reprodução na ordem direta parecem estar mais relacionados com aspetos atencionais, envolvendo apenas o armazenamento passivo e temporário da informação, por outro lado, o desempenho na ordem inversa de dígitos é uma medida que avalia a funcionalidade da memória de trabalho pois implica a memorização e a manipulação de informação (Lezak et al., 2004), aplicando-se estratégias de seleção, controle e coordenação dos vários processos envolvidos no armazenamento de curto prazo, exigindo, simultaneamente, o armazenamento e o processamento da informação (Figueiredo & Nascimento, 2007). Assim, a ordem inversa parece apresentar uma maior complexidade quando comparada com a ordem direta, existindo portanto, uma tendência geral de melhor desempenho na ordem direta do que na inversa (Figueiredo & Nascimento, 2007).

2.1.3. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog)*

The Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) é um questionário que avalia a perceção de autorrelato dos pacientes das suas capacidades cognitivas e os efeitos destas alterações cognitivas na sua QdV, e pode, potencialmente, ser

utilizado na prática clínica como um instrumento para avaliar as queixas cognitivas dos pacientes antes, durante e após a quimioterapia. Rápido de administrar, facilita a avaliação da presença de défices cognitivos subjetivos em pacientes com cancro e o impacto da disfunção cognitiva na sua QdV (Cheung, Lim, Shwe, Tan, & Chan, 2013; Lange et al., 2015; Oh et al., 2012). Neste instrumento neuropsicológico subjetivo vários domínios cognitivos podem ser avaliados subjetivamente: acuidade mental, concentração, memória, fluência verbal, *multi-tasking*, interferência e alteração funcional. Além disso, avalia as observações de outros (Lange et al., 2015).

O FACT-Cog, atualmente na sua terceira versão, é um questionário composto por 37 itens que consistem em quatro subescalas: 1) comprometimentos cognitivos percebidos pelos pacientes, 2) capacidades cognitivas percebidas, 3) comentários de outros, e 4) impacto das alterações cognitivas na qualidade de vida (Cheung et al., 2013). Para cada item das subescalas dos comprometimentos cognitivos percebidos e comentários de outros, o paciente tem de indicar quantas vezes a situação ocorreu durante os últimos 7 dias, em uma escala de Likert de 5 pontos (0 = Nunca, 1 = Cerca de uma vez por semana, 2 = Duas a três vezes por semana, 3 = Quase todos os dias, 4 = Várias vezes por dia). Nas subescalas das capacidades cognitivas percebidas e impacto na qualidade de vida, os itens são classificados em uma escala de likert de 5 pontos diferente das anteriores (0 = Nada, 1 = Um pouco, 2 = Algo, 3 = Bastante, 4 = Muito), (Lange et al., 2015).

A pontuação total é obtida somando todas as pontuações de itens (Cheung et al., 2013) e pode variar de 0 a 148 pontos, com uma pontuação maior indicativa de melhor funcionamento cognitivo percebido (Cheung et al., 2013; Lange et al., 2015).

Esta escala foi validada para a população francesa por Joly e colaboradores (2012), tendo sido encontrada a média das subescalas de: 56.8 (DP = 11.2) para défices cognitivos percebidos, 11.7 (DP = 4.2) para impacto na QdV, 15.1 (DP = 1.4) para comentários dos outros, e 18.2 (DP = 5.2) para habilidades cognitivas percebidas. Ainda, apresentou uma consistência interna elevada nas quatro subescalas: subescala de défices cognitivos percebidos de 0.93, impacto na QdV de 0.85, comentários dos outros de 0.70, e habilidades cognitivas percebidas de 0.89. Wagner (2008) também verificou que esta escala apresentava uma consistência interna elevada em todas as subescalas, num primeiro momento, variando entre 0.73 e 0.95, e ainda, após 6 meses, atingindo valores entre 0.67 e 0.94. Foi, ainda,

traduzida para a língua portuguesa pelo *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT).

2.1.4. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Geral (FACT-G)*

É um instrumento utilizado para avaliar a QdV do doente oncológico, com qualquer tipo de cancro, encontrando-se também validado para outras doenças crónicas. Atualmente na sua quarta versão, é composto por quatro subescalas: bem-estar físico, bem-estar social/familiar, bem-estar emocional, e bem-estar funcional. A pontuação total (0 a 108 pontos) é obtida através da soma das 4 subescalas, sendo que a pontuação varia de 0 a 28 pontos para todas as subescalas, com exceção da subescala bem-estar emocional a qual varia de 0 a 24 pontos. Para cada item, o participante tem de indicar numa escala de Likert de 0 a 4 (0 = Nem um pouco, 1 = Um pouco, 2 = Mais ou menos, 3 = Muito, 4 = MUITÍSSIMO) qual a resposta mais adequada pensando nos últimos 7 dias. Quanto mais elevado for o resultado, melhor é a percepção de QdV.

Num estudo normativo realizado por Brucker, Yost, Cashy, Webster e Cella (2005) para a população oncológica nos Estados Unidos da América, os autores encontraram uma média de: 80.9 (DP = 17.0) para a escala total, 21.3 (DP= 6.0) para a subescala bem-estar físico, 22.1 (SD = 5.3) para subescala bem-estar social, 18.7 (SD = 4.5) para o bem-estar emocional, e 18.9 (6.8) para a subescala de bem-estar funcional. Além disso, É uma escala com boa consistência interna, num primeiro momento variando entre .63 a .89 para as subescalas e .89 para a escala total e após 3 meses entre .80 a .89 para as quatro subescalas e .93 para a escala total (Webster, Odom, Peterman, Lent & Cella, 1999). Tal como a FACT-Cog, esta escala também foi traduzida para a língua portuguesa pelo *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT).

2.1.5. *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

É um instrumento psicométrico de autoavaliação da ansiedade e depressão, composto pela subescala da ansiedade e subescala da depressão, cada uma com 7 itens, num total de 14 itens, em doentes com patologia física. A pontuação total pode ser utilizada para avaliar o *distress* emocional. O sujeito tem de responder então a 14 itens com 4 opções de resposta cada, escolhendo aquela que melhor se adequa a si, com a pontuação de cada uma variando de 0 a 4. A pontuação de cada sintomatologia é realizada em separado, podendo variar de 0 a 21 pontos. A pontuação entre 0 e 7 é considerada “normal”, entre 8 e 10 “média”, entre 11

e 14 “moderada” e entre 15 e 21 “severa”. Para Pais Ribeiro e colaboradores (2007) 11 é o ponto de corte para a existência de sintomatologia ansiosa e/ou depressiva significativa.

Pais Ribeiro e colaboradores (2007) realizaram o estudo de validação do instrumento para a população portuguesa. A ansiedade apresenta um alfa *de Cronbach* de 0.76 e correlações item-escala total variando entre .43 e .57, e com a maioria das correlações entre .50 e .59, com exceção do item 11 que apresenta uma correlação mais baixa de .24. Para a depressão, o alfa *de Cronbach* encontrado foi de .81 com correlações item-escala total a variar de .37 e .64, e com a maioria das correlações entre .60 e .69, exceto o item 8 que apresentou uma correlação de .37. Foram encontrados dois fatores que explicam 46.63% da variância total: a depressão e a ansiedade (Ribeiro et al., 2007).

2.2. Procedimento de recolha de dados

O presente projeto foi submetido a apreciação da Comissão de Ética para a Saúde do IPO do Porto, tendo sido aprovado pela mesma. A recolha dos dados decorreu no IPO, especificamente no Serviço de Transplantação de Medula Óssea (STMO) com participantes inseridos no programa de Transplantação de Medula Óssea (TMO). O processo de seleção foi não-aleatório e os critérios de inclusão constituem-se por participantes com idades compreendidas entre 18 e 64 anos, sem apresentação de metástases ou tumores no Sistema Nervoso Central ou cerebrais, outras lesões cerebrais ou demências, sintomatologia ansiosa e/ou depressiva grave (valores iguais ou superiores a 15), nem elevado grau de fadiga (valores superiores a 7). Além disso, a medicação também foi controlada. Os participantes tiveram de assinar um consentimento informado antes do início da investigação. A administração dos instrumentos foi realizada durante as consultas de avaliação psicossocial pré e pós TMO que implicavam a realização de uma entrevista semiestruturada e a administração dos seguintes instrumentos: um questionário clínico e sociodemográfico (cf. Anexo A); os testes MoCA, IFS, TMT e subteste “Memória de Dígitos” da WAIS-III para avaliar a função cognitiva objetiva e o FACT-Cog para avaliar a perceção dos défices cognitivos dos doentes oncológicos; FACT-G para avaliar a perceção da QdV; e, ainda, a HADS para avaliar a ansiedade e depressão. A administração dos instrumentos ocorreu numa única sessão com uma duração aproximada de 60 minutos para cada participante.

A recolha de dados foi realizada em dias em que os doentes tinham consultas agendadas. Os potenciais participantes foram inicialmente informados acerca dos objetivos do estudo, dos testes administrados e das condições da sua colaboração. Caso aceitassem participar,

era-lhes pedido que assinassem uma declaração de consentimento informado (cf. Anexo B). Relativamente ao preenchimento dos questionários de autorresposta, foi fornecida ajuda na leitura e no assinalar das respostas desejadas quando os participantes se encontravam pouco capacitados para tal.

Foram avaliados 46 sujeitos no momento pré-TMO. Destes 46 sujeitos avaliados no momento pré-transplante, 6 também foram avaliados num 2º momento - 3 meses após o TMO, e outros 6 destes 46 sujeitos foram avaliados num outro momento - 1 ano após o transplante.

2.3. Procedimento de análise de dados

Os dados foram introduzidos e analisados com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 24. Procedeu-se à análise de frequências, médias (M) e desvios padrões (DP) de variáveis, assim como à utilização de testes *t* de *Student* com o intuito de comparar os resultados obtidos pela amostra com valores normativos. Além disso, foram calculados coeficientes de correlação produto-momento de Pearson para responder às questões de investigação. Recorreu-se também a utilização da estatística não paramétrica para analisar os resultados pós-TMO considerando o tamanho reduzido da amostra, utilizando para isso o teste Wilcoxon que é usado com medidas repetidas e converte as pontuações em ordens e depois as compara nos dois momentos, considerando-se um valor de $p \leq .05$ para estimar o nível de significância. Também foram analisadas as propriedades psicométricas dos instrumentos no que respeita à sua consistência interna com a determinação do alfa de *Cronbach* e, ainda, algumas correlações entre cada item e a escala total e entre subescalas e a escala total.

Apresentação e discussão dos resultados

De acordo com as análises estatísticas realizadas foi possível dar resposta às questões de investigação estabelecidas. Para uma melhor compreensão da apresentação e discussão dos resultados este ponto será estruturado tendo em conta os 3 grupos de participantes separadamente: pré-TMO; 3 meses e 1 ano após o TMO.

Avaliação pré-TMO

Considerando que a presença de níveis elevados de ansiedade e/ou depressão é um critério de exclusão (valores iguais ou superiores a 15), procedeu-se à análise dos níveis de ansiedade e depressão dos participantes, verificando-se que estes apresentam níveis de ansiedade (5.91 ± 3.37) e de depressão (3.76 ± 2.86) inferiores em comparação com a população do estudo de Pais-Ribeiro e colaboradores (2007), (9.18 e 5.89, respetivamente), sendo esta diferença estatisticamente significativa [$t(45) = -6.58, p < .001$; $t(45) = -5.05, p < .001$ para ambas as subescalas], (ver Tabela 3).

Dentro deste ponto relativo ao pré-TMO os resultados serão estruturados tendo em conta as questões de investigação enunciadas no ponto 1 relativo aos objetivos do estudo. No que diz respeito à avaliação pré-TMO, através do MoCA verificou-se que os doentes oncológicos apresentaram em média um desempenho abaixo (23.80 ± 4.43) do da população portuguesa (24.70 ± 3.67) referido por Freitas e colaboradores (2011), não sendo no entanto, através do teste *t* de *student*, uma diferença estatisticamente significativa (ver Tabela 3). No que diz respeito ao IFS foi encontrado, em média, um desempenho significativamente [$t(45) = -3.75, p = .001$] inferior (20.53 ± 5.35) ao da população portuguesa (23.50 ± 4.10) obtido no estudo de Moreira e colaboradores (2014). Em ambas as partes do TMT os participantes oncológicos demoraram menos tempo a realizar as provas (parte A: 43.22 ± 41.73 ; parte B: 104.39 ± 60.13) comparativamente com a população portuguesa (58 ± 37 e 119 ± 73 , respetivamente), segundo a investigação de Cavaco e colaboradores (2013), no entanto, estes valores não se revelam estatisticamente significativos. No que concerne ao subteste Memória de Dígitos, os indivíduos apresentaram um desempenho ligeiramente inferior (9.33 ± 2.73) à população portuguesa (10 ± 3) tendo em conta o manual de Wechsler (2008), não se revelando uma diferença estatisticamente significativa. Assim, os participantes deste estudo revelaram resultados inferiores no IFS. Desta forma, relativamente à questão *quais as funções cognitivas mais afetadas antes do transplante?* Verificou-se que o funcionamento executivo, memória de trabalho, planeamento, abstração, controlo inibitório e flexibilidade cognitiva foram as funções cognitivas que se encontravam comprometidas antes do transplante, pois estas são as funções cognitivas avaliadas no IFS e este foi o único instrumento que revelou diferenças significativas. Alguns destes domínios comprometidos no pré-TMO coincidem com os encontrados por Phillips e colaboradores (2013) e Syrjala e colaboradores (2004). Como já se tinha referido, a grande maioria dos doentes recebem tratamentos oncológicos antes do TMO, de entre os quais a quimioterapia, pelo que seria

provável que o seu funcionamento cognitivo se apresentasse comprometido antes do transplante.

Tabela 3

Resultados dos testes neurocognitivos e questionários de autorrelato (mínimo e máximo, média e desvio padrão), e valores t de comparação com valores normativos e sua significância estatística

Instrumentos	N	Média ± DP	Mínimo – Máximo	Comparação com valores normativos		
				T	df	p
MoCA (0-30)	46	23.80 ± 4.43	12 – 29	-1.373	45	.177
IFS (0-30)	46	20.53 ± 5.35	5 – 30	-3.747	45	.001
TMT						
Parte A (segundos)	32	43.22 ± 41.73	14 – 254	-2.004	31	.054
Parte B (segundos)	31	104.39 ± 60.13	34 – 314	-1.353	30	.186
Memória de Dígitos WAIS-III						
Ordem direta (0-16)	32	7.63 ± 1.62	5 – 11			
Ordem inversa (0-14)	32	5.00 ± 1.98	1 – 8			
Total bruto (0-30)	46	12.72 ± 3.59	5 – 24			
Total padronizado (1-19)	46	9.33 ± 2.73	4 – 17	-1.672	45	.101
FACT-Cog						
Déficits cognitivos percebidos (0-72)	46	58.75 ± 14.62	8 – 72	.906	45	.370
Comentários de outras pessoas (0-16)			0 – 16	-.903	45	.371
Habilidades cognitivas percebidas (0-28)	46	14.72 ± 2.87				
Impacto na qualidade de vida (0-16)	46	17.40 ± 6.87	1 – 28	-.788	45	.435
	45	8.49 ± 4.27	1 – 16	-5.048	44	.000
FACT-G	46	76.52 ± 16.03	40 – 104	-1.853	45	.070
Bem-estar físico (0-28)	46	20.85 ± 5.63	6 – 28	-.544	45	.589
Bem-estar social/familiar (0-28)	46	20.76 ± 6.59	0 – 28	-1.380	45	.174
Bem-estar emocional (0-24)	46	17.46 ± 4.04	9 – 24	-2.086	45	.043
Bem-estar funcional (0-28)	45	17.36 ± 5.73	0 – 27	-1.808	44	.077
			0 – 25			
HADS						
Ansiedade (0-21)	46	5.91 ± 3.37	0 – 13	-6.584	45	.000
Depressão (0-21)	46	3.76 ± 2.86	0 – 11	-5.047	45	.000

Fatores como a escolaridade e a idade poderão influenciar essas alterações? No que diz respeito ao nível de escolaridade, este apresentou uma correlação significativa de forma positiva e moderada de $r(46) = .643$ ($p < .001$) com o IFS, revelando assim que o nível de

escolaridade pode representar um fator protetor ao declínio cognitivo (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011; O'Farrell et al., 2013).

Em relação à idade verificamos estar significativamente correlacionada de forma negativa e baixa $r(46) = -.332$ ($p = .024$) com o IFS (i.e., à medida que a idade aumenta, menor é o desempenho no IFS), verificando-se que pode ser um fator de risco para o comprometimento executivo (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011; O'Farrell et al., 2013). E tendo em conta que a idade é um fator que parece influenciar desfavoravelmente o desempenho cognitivo (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2010; López-Santiago et al., 2011) mas, que por outro lado são os pacientes mais jovens aqueles que parecem relatar mais queixas cognitivas (Booth-Jones et al., 2005) pretendia analisar-se a relação da idade com o relato de queixas cognitivas. Não foram no entanto encontradas correlações significativas entre a idade a percepção de défices cognitivos.

Para além das diferenças significativas que se obtiveram com as medidas objetivas encontrou-se, no que concerne à percepção dos doentes acerca do seu funcionamento cognitivo avaliada pelo FACT-Cog, que apenas a subescala do impacto na QdV apresentou diferenças estatisticamente significativas [$t(44) = -5.05$, $p < .005$] uma vez que estes doentes oncológicos apresentaram uma média inferior (8.49 ± 4.27) à relatada por Joly e colaboradores (2012) no seu estudo de validação deste instrumento em França (11.7 ± 4.2). Isto difere da literatura na qual referem identificar taxas mais elevadas de relatos subjetivos das alterações cognitivas do que as que são identificadas através dos testes neuropsicológicos objetivos (Biglia et al., 2012; Hutchinson et al., 2012). Este resultado também é muito interessante uma vez que os participantes deste estudo não relatam queixas cognitivas significativas, contudo, consideram que estas acarretam um impacto na QdV. Relativamente às restantes subescalas do FACT-Cog, os resultados apresentados pelos sujeitos foram semelhantes aos valores normativos na percepção de défices objetivos (58.75 ± 14.62), habilidades cognitivas (17.40 ± 5.87), e comentários de outras pessoas (14.72 ± 2.87). Pretendia-se ainda investigar se *os relatos subjetivos de alterações cognitivas estão correlacionados com o comprometimento cognitivo mostrado por testes neuropsicológicos objetivos?* Para investigar a relação entre a percepção dos doentes acerca do seu funcionamento cognitivo e do desempenho objetivo dos mesmos, procedeu-se a análise dos valores do coeficiente de correlação de Pearson entre cada subescala do FACT-Cog e as pontuações obtidas nos testes neurocognitivos administrados. Assim, verificou-se que a percepção da função cognitiva dos doentes oncológicos não se correlaciona com o

desempenho destes nos testes neurocognitivos, sendo encontradas correlações muito baixas e baixas. Isto demonstra que as queixas cognitivas dos doentes não traduzem o seu desempenho objetivo real nos testes neuropsicológicos. Estes resultados coincidem com o estudo de Biblia e colaboradores (2012), Booth-Jones e colaboradores (2005), e de López-Santiago e colaboradores (2011) nos quais também não encontraram uma correlação entre estas duas medidas mas diferem dos estudos de Ganz e colaboradores (2013), Hutchinson e colaboradores (2012), e Von Ah e Tallman (2015). Como possível explicação para esta falta de relação poderá sugerir-se a falta de sensibilidade, especificidade ou validade ecológica dos testes neuropsicológicos.

Relativamente à QdV avaliada pelo FACT-G, *que dimensões da QdV serão mais afetadas pelo transplante de medula óssea, mesmo no tempo que antecede o transplante?* Os participantes revelaram uma QdV inferior (76.52 ± 2.363) tendo em conta os valores normativos apresentados por Brucker e colaboradores (2005), (89.9 ± 17.0) embora esta diferença não se tenha mostrado estatisticamente significativa, o que difere do estudo de Owayolu e colaboradores (2013) que defendiam que a QdV se encontrava comprometida antes do transplante. No que concerne as dimensões da QdV, apenas a subescala de bem-estar emocional se revelou estatisticamente significativa [$t(45) = -2.09, p = .043$], sendo que os participantes apresentaram uma média inferior (17.46 ± 4.04) comparativamente com a amostra do estudo normativo (18.9 ± 6.8). Este resultado difere dos estudos de Kisch e colaboradores (2012) e de Sirilla e colaboradores (2012), no qual a QdV e as suas dimensões apresentavam resultados normativos no pré-TMO. Como possível explicação para o comprometimento do bem-estar emocional poderá sugerir-se a incerteza do sucesso do tratamento e do que poderá acontecer no futuro devido à sua complexidade e potenciais riscos, potenciando assim uma vulnerabilidade psicológica antes do TMO (Matias, Oliveira-Cardoso, Mastropietro, Voltarelli, & Santos, 2011).

Como é que a QdV se relaciona com a perceção de alterações cognitivas e com o desempenho cognitivo objetivo? Para compreender a relação entre a QdV e as alterações cognitivas, procedeu-se à análise de correlações da QdV com as medidas objetivas e subjetivas do funcionamento cognitivo, através da análise dos valores do coeficiente de correlação momento produto de Pearson entre cada subescala do FACT-G e as pontuações obtidas nos testes neurocognitivos e no FACT-Cog.

No que diz respeito às medidas objetivas verificou-se que todas estas (MocA, IFS, TMT parte A e B), com exceção do subteste Memória de Dígitos, estavam correlacionadas com a escala global da QdV, com correlações positivas e moderadas variando entre $r(46) = .402$ ($p = .006$) e $r(46) = .536$ ($p < .001$), (cf. Anexo C). Relativamente às dimensões da QdV, o bem-estar físico foi a única dimensão a estar correlacionada [$r(46) = .314$ ($p = .034$)] com apenas um instrumento neuropsicológico (IFS). As restantes dimensões da QdV encontravam-se correlacionadas com pelo menos um instrumento neuropsicológico com correlações a variar de $r(46) = .314$ ($p = .034$) a $r(46) = .555$ ($p < .001$). O IFS foi o único teste neurocognitivo a apresentar relação com a QdV global e todas as suas dimensões, com correlações de $r(46) = .314$ ($p = .034$) a $r(46) = .555$ ($p < .001$). Estes resultados diferem do encontrado por López-Santiago e colaboradores (2011) os quais verificaram que somente o bem-estar social se relacionava com algumas medidas objetivas.

No que concerne às medidas subjetivas (cf. Anexo D), apenas a subescala dos comentários de outras pessoas não revelou correlações significativas com a escala global da QdV nem com nenhuma das suas subescalas, as restantes revelaram correlações com a QdV global que variam entre $r(46) = .383$ ($p = .009$) e $r(46) = .514$ ($p < .001$). Assim, de facto, indivíduos com maior a percepção de comprometimento cognitivo parecem apresentar pior QdV global (Biglia et al., 2012). Relativamente às subescalas do FACT-Cog, todas revelaram correlações com pelo menos 2 dimensões da QdV com correlações que variam entre $r(44) = .320$ ($p = .034$) e $r(45) = .595$ ($p < .001$).

Procedeu-se, também, a análise de algumas propriedades psicométricas dos instrumentos.

Relativamente ao MoCA, verifica-se através do alfa de *Cronbach* uma consistência interna de .750, cujo valor é muito próximo ao encontrado por Freitas e colaboradores (2011) de .775. Além disso, apenas o item 6 e o 10 foram os únicos que não se encontravam significativamente correlacionados com a escala total, sendo que os outros apresentam correlações significativas entre $r(46) = .480$ ($p = .001$) e $r(46) = .672$ ($p < .001$). Já o IFS revelou um alfa de *Cronbach* de .798, o qual é superior ao valor obtido por Moreira e colaboradores (2014) de .69. Todos os itens deste instrumento correlacionaram-se significativamente com a escala total com correlações entre $r(46) = .512$ ($p < .001$) e $r(46) = .803$ ($p < .001$).

No que concerne ao FACT-Cog, este revelou boa consistência interna através de alfas *de Cronbach* entre .871 e .964, e a maior parte das escalas apresentaram correlações significativas entre si entre $r(46) = .350$ ($p = .017$) e $r(46) = .791$ ($p < .001$), (exceto a subescala do impacto na QdV que não se correlacionou com nenhuma das outras subescalas).

Verificou-se uma elevada consistência interna do FACT-G, com alfas *de Cronbach* de .903 para a escala total, e entre .736 e .877 para as quatro subescalas. Além disso, as subescalas do FACT-G apresentaram correlações significativas entre si (com exceção das subescalas do bem-estar físico e do bem-estar social/familiar) e com a escala total, com correlações entre $r(46) = .381$ ($p = .009$) e $r(45) = .889$ ($p < .001$).

A HADS apresenta alfas *de Cronbach* de .875 para a escala total, .816 para a subescala da ansiedade e .749 para a subescala da depressão.

Avaliação 3 meses pós-TMO

Relativamente à avaliação 3 meses após o TMO, tendo em consideração o tamanho reduzido da amostra ($N=6$), não se realizaram os tradicionais testes *t* de Student de significância estatística para a diferença de médias, mas procedeu-se à utilização de testes não paramétricos. Através do teste Wilcoxon verificou-se que não houve diferenças significativas em nenhum dos instrumentos do funcionamento cognitivo, na perceção de défices cognitivos, nem na perceção da qualidade de vida entre a avaliação pré-TMO e a avaliação realizada após 3 meses do transplante.

Este resultado difere do estudo de Syrjala e colaboradores (2011) uma vez que encontraram um pior funcionamento cognitivo 80 dias após o TMO. Por outro lado, encontra-se em concordância com uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Phillips e colaboradores (2013) na qual não foram encontradas alterações significativas no funcionamento cognitivo do pré para o pós-transplante em nenhum dos 8 domínios (i.e., atenção, funcionamento executivo, processamento da informação, velocidade psicomotora, capacidade verbal, memória visual, memória verbal e capacidade visuoespacial). Estes mesmos autores referiram que era provável os doentes não apresentem melhorias significativas pelo menos até 360 dias pós-TMO que poderá ser uma possível explicação para estes resultados.

No que concerne à perceção de défices cognitivos, não foram encontradas diferenças significativas do pré-TMO para 3 meses após tal como no estudo de Biglia e colaboradores

(2012) defendendo-se que os participantes não consideravam ter problemas cognitivos importantes.

No que diz respeito à percepção da QdV, os resultados aqui encontrados poderão ir ao encontro do estudo de Sirilla e Overcash (2012) que verificaram que a QdV estava diminuída até 30 dias após o alotransplante mas que a sua pontuação voltou à baseline pelo dia 180. Contudo, relativamente às subescalas da QdV, os nossos resultados diferem do estudo de Kisch e colaboradores (2012), pois estes autores encontraram deteriorações significativas na maioria das dimensões da QdV (i.e., bem-estar físico, bem-estar social/familiar e no bem-estar funcional, incluindo a QdV global) ao longo do tempo e até 100 dias após o transplante, bem como do estudo de Yasar e Akin (2016) que apontavam que o bem-estar físico era o mais afetado. Assim, relativamente às questões de investigação - *quais as funções cognitivas mais afetadas três meses após o TMO?; e que dimensões da QdV serão mais afetadas pelo TMO 3 meses após o transplante?* – as respostas anteriores da avaliação pré-TMO mantêm-se para este grupo.

Avaliação 1 ano pós-TMO

Dado o tamanho da amostra ($N=6$) procedeu-se, igualmente, à utilização de testes não paramétricos para analisar as diferenças entre os resultados da avaliação pré-TMO e 1 ano após o transplante. O teste de Wilcoxon mostrou que há diferenças significativas no desempenho no MoCA no pré-TMO e no desempenho 1 ano após o TMO ($Z = -2,032$; $p = .042$), sendo superior no pré-TMO. Este resultado contrapõe-se à revisão sistemática e meta-análise realizada por Phillips e colaboradores (2013) na qual não foram encontradas alterações significativas no funcionamento cognitivo do pré para o pós-TMO e ao estudo de Syrjala e colaboradores (2011) onde encontraram que o funcionamento cognitivo parece voltar aos níveis pré-transplante entre 1 a 5 anos pós-TMO. No que concerne ao IFS, o teste de Wilcoxon mostrou também diferenças significativas no desempenho no pré-TMO e no desempenho após 1 ano ($Z = -2,201$; $p = .028$), o qual é inferior no pré-transplante. Neste sentido, Syrjala e colaboradores (2011) defendem que entre 1 a 5 anos após o transplante, a função executiva recupera-se para a maioria dos sobreviventes, e Syrjala (2004) verificou que 1 ano após o TMO, o funcionamento executivo não se encontrava comprometido, parecendo mesmo ser ligeiramente superior ao da população normativa. Relativamente ao TMT, apesar do tempo para completar a parte A no pré-TMO tenha sido inferior ao requerido após 1 ano, o teste de Wilcoxon não revela diferenças significativas. Já na parte B, o teste

de Wilcoxon mostrou que o tempo para a completar no pré-TMO difere significativamente ao requerido após 1 ano ($Z = -2,023$; $p = .043$), sendo inferior no primeiro momento. Este resultado difere do encontrado por Syrjala (2004) que revela que 1 ano após o TMO, a atenção e a velocidade de processamento parecem voltar aos seus níveis pré-transplante. Contudo, Syrjala e colaboradores (2011) referem que a recuperação da memória pode ser mais difícil e esta pode ser uma possível justificação uma vez que a parte B envolve memória de trabalho. No que diz respeito ao subteste Memória de Dígitos, o teste de Wilcoxon mostrou que o desempenho no pré-TMO apresenta diferenças significativas do desempenho após 1 ano ($Z = -2,060$; $p = .039$), sendo este superior no pré-transplante, o que pode ir ao encontro do encontrado por Syrjala e colaboradores (2011) de que a memória de trabalho parece ser um dos domínios mais afetados.

Assim, e para dar resposta à questão *quais as funções cognitivas mais afetadas 1 ano após o TMO?* Podemos dizer que um ano pós-TMO foram encontradas pontuações inferiores ao pré-transplante no MoCA que abrange as funções de atenção/concentração, memória de trabalho, funcionamento executivo, linguagem e capacidade visuoespacial; e na Memória de Dígitos que engloba as áreas da atenção e da memória de trabalho. Já no IFS, os resultados 1 ano pós-TMO são superiores, e os participantes demoraram mais tempo a completar a parte B do TMT. Desta forma, verifica-se que 1 ano após o TMO o funcionamento cognitivo não volta aos níveis pré-transplante pois, tal como se verificou, os resultados obtidos não vão todos no mesmo sentido.

No que concerne à perceção da QdV, e tendo em conta a questão *que dimensões da QdV serão mais afetadas pelo transplante de medula óssea 1 ano após o transplante?* Analisaram-se a QdV global e todas as suas subescalas através do teste Wilcoxon, apenas a subescala do bem-estar físico revelou diferenças significativas ($Z = -1,997$; $p = .046$), com uma maior pontuação no pré-transplante do que após 1 ano (i.e., pior bem-estar físico 1 ano pós-TMO). Este resultado vai ao do estudo de Kisch e colaboradores (2012) que encontraram deteriorações no bem-estar físico até 12 meses pós-transplante, contudo estes autores ainda referem o bem-estar social/familiar. Uma explicação para este resultado poderá estar relacionada com recaídas ou eventuais complicações pós-TMO como, por exemplo, o surgimento da doença enxerto contra hospedeiro (Kisch, Lenhoff, Zdravkovic e Bolmsjo, 2012).

Conclusão

Os principais objetivos do presente estudo passaram pela identificação da existência de alterações cognitivas numa população submetida ao TMO, pela análise do funcionamento cognitivo através dos instrumentos neuropsicológicos e da percepção que estes pacientes têm acerca do mesmo, assim como explorar se esta percepção vai ao encontro dos resultados obtidos nos testes neuropsicológicos objetivos. Ainda, visou perceber o impacto do TMO nas diferentes dimensões da QdV destes indivíduos (i.e., bem-estar físico, emocional, social/familiar e funcional), e também analisar a relação entre as alterações cognitivas objetivas e subjetivas e a QdV.

Assim, e começando pela avaliação feita no momento pré-TMO, as funções cognitivas afetadas são as que dizem respeito as áreas avaliadas pelo IFS: funcionamento executivo, memória de trabalho, planeamento, abstração, controlo inibitório e flexibilidade cognitiva, não apresentando os outros instrumentos alterações significativas (MoCA – atenção, concentração, memória de curto prazo, memória de trabalho, funcionamento executivo, linguagem, capacidade visuoespacial e orientação temporal e espacial; Memória de dígitos - atenção e memória de trabalho, TMT A – aspetos atencionais e velocidade de processamento; e TMT B – componentes avaliados pela parte A acrescentado-se a função executiva e flexibilidade cognitiva). Para além disso, o nível de escolaridade revelou-se um fator protetor do das funções associadas ao IFS (i.e., quanto mais elevado o nível de escolaridade, melhor será o desempenho no IFS) e a idade apresentou-se como um fator de risco (i.e., quanto maior a idade, menor será o desempenho no IFS). No que concerne à percepção dos défices cognitivos, e tendo em conta todas as subescalas que compõem o FACT-Cog (déficits cognitivos percebidos, comentários de outras pessoas, habilidades cognitivas percebidas e impacto na QdV) somente a subescala que mede o impacto na QdV apresentou diferenças significativas revelando uma média inferior aos valores do estudo de validação do FACT-Cog. Este resultado é muito curioso uma vez que os participantes não relatam queixas cognitivas significativas nas outras subescalas, mas consideram que estas suscitam impacto na sua QdV.

Outro resultado interessante, analisado ainda com os resultados obtidos antes do TMO, está relacionado com a não existência de relação entre as alterações cognitivas relatadas

pelos testes neurocognitivos e a percepção subjetiva dos défices cognitivos, revelando que as queixas cognitivas não traduzem o desempenho real dos testes neuropsicológicos objetivos.

Relativamente à QdV avaliada no momento pré-TMO, apenas a dimensão do bem-estar emocional se revelou estatisticamente significativa com resultados inferiores em comparação com a amostra do estudo normativo, o que poderá estar relacionado com uma vulnerabilidade psicológica a que estes pacientes estão sujeitos devido à complexidade e potenciais riscos do TMO. Verificou-se ainda que todos os instrumentos neurocognitivos utilizados (MoCA, IFS, TMT A e TMT B) com exceção do subteste Memória de Dígitos, se encontram correlacionados com a QdV global, o que poderá significar que alterações nas funções cognitivas parecem, ter repercussões na QdV global. O IFS foi o único instrumento neurocognitivo a apresentar relação quer com a QdV global quer com todas as outras dimensões da QdV (bem estar físico, bem-estar emocional, bem-estar social/familiar e bem-estar funcional), podendo significar assim que as funções cognitivas avaliadas por este instrumento têm especial repercussão em todos os aspetos do bem-estar e na QdV destes pacientes.

As subescalas do FACT-Cog que avaliam a percepção dos défices cognitivos (défices cognitivos percebidos, habilidades cognitivas percebidas e impacto na QdV), com exceção da subescala referente aos comentários de outras pessoas, estão correlacionadas com a QdV global e com pelo menos duas dimensões do bem-estar. Estes resultados parecem indicar que não só alterações cognitivas objetivas mas também a percepção das mesmas afetam a QdV e por consequência o funcionamento diário dos sujeitos.

Na avaliação 3 meses pós-TMO os resultados mantiveram-se semelhantes aos do pré-transplante, o que poderá ser explicado pelo curto espaço de tempo que mediou estes dois momentos de avaliação uma vez que parte da literatura acerca deste tema refere que as alterações cognitivas podem surgir, por exemplo, 6 meses pós-tratamento.

No que diz respeito à avaliação realizada um 1 ano pós-TMO verificaram-se pontuações inferiores ao pré-transplante em alguns instrumentos neurocognitivos: MoCA (atenção/concentração, memória de trabalho, funcionamento executivo, linguagem e capacidade visuoespacial) e memória de dígitos (atenção e memória de trabalho), e mais tempo para completar a parte B do TMT (velocidade de processamento, função executiva, flexibilidade mental). O IFS (funcionamento executivo, memória de trabalho, planeamento, abstração, controlo inibitório e flexibilidade cognitiva) apresentou valores

significativamente mais elevados. Assim 1 ano pós-TMO o funcionamento cognitivo em geral parece não voltar aos níveis pré-transplante à exceção do IFS que apresenta melhorias significativas.

Desta forma, gostávamos de salientar, na avaliação feita nestes 3 momentos diferentes, a evolução das funções cognitivas associadas ao IFS, que previamente ao transplante se encontravam comprometidas, se mantiveram assim nos 3 meses pós-TMO e posteriormente, um ano após o mesmo, apresentaram melhorias, o que sugere que, algumas funções cognitivas parecem recuperar-se ao longo do tempo.

No que diz respeito à percepção da QdV, 1 ano após transplante apenas a dimensão do bem-estar físico revelou diferenças significativas comparativamente com o pré-TMO apresentando piores resultados, o que pode dever-se às frequentes complicações pós-transplante já que é um tratamento exigente e prolongado.

Assim, este estudo parece indicar que fatores relacionados com a própria doença e com os procedimentos envolvidos no TMO parecem afetar, direta ou indiretamente, o funcionamento cognitivo e a QdV destes pacientes.

Também queríamos referir algumas limitações encontradas na presente investigação, particularmente, o tamanho reduzido da amostra em dois dos momentos de avaliação (aos 3 meses e ao 1 ano, revelando de alguma forma a dificuldade no seguimento destes pacientes), a utilização de testes que de certa forma avaliam os mesmos domínios cognitivos e, por isso, se sobrepõem em alguns aspetos e da ausência de um grupo controlo para comparação dos resultados obtidos. Para além disso, e apesar da falta de consenso na literatura, percebemos que o intervalo temporal para os momentos de avaliação pós-TMO (aos 3 meses e 1 ano), poderá não ter sido o ideal, especialmente o dos 3 meses, foi no entanto, o possível dados os constrangimentos inerentes ao processo de tratamento e internamento destes pacientes.

Pensamos, também, ser pertinente destacar algumas recomendações para estudos futuros. Um aspeto que seria interessante e importante estudar, e que não foi possível na presente investigação, diz respeito à especificidade dos itens de cada um dos instrumentos utilizados, de forma a identificar os itens com funções cognitivas específicas. Neste caso, como o IFS foi o instrumento que apresentou diferenças significativas pré-TMO, seria interessante aprofundar esta relação e aplicar uma análise item a item. Para além disso, também seria pertinente continuar a explorar a relação entre o funcionamento cognitivo

objetivo e a percepção do mesmo, dada a influência que a percepção das alterações cognitivas parece ter na QdV.

Espera-se que este estudo tenha contribuído para suscitar interesse pela investigação neste âmbito, em particular, na população de transplante de medula óssea, área ainda pouco explorada mas de extrema importância ser aprofundada dado o forte impacto que apresenta na vida destes pacientes.

Referências Bibliográficas

- Ahles, T., Root, J., & Ryan, E. (2012). Cancer-and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of science. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3675-3686. doi: 10.1200/JCO.2012.43.0116
- Ahles, T. & Saykin, A. (2001). Cognitive effects of standard-dose chemotherapy in patients with cancer. *Cancer Investigation*, 19(8), 812–820.
- Ahles, T., Saykin, A., McDonald, B., Li, Y., Fustenberg, C., Hascom, B., ... Kaufman P. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), 4434–4440. doi:10.1200/JCO.2009.27.0827.
- Ahles, T., Saykin, A., Noll, W., Furstenberg, C., Guerin, S., Cole, B., & Mott, L. (2003). The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 12, 612–619. doi:10.1002/pon.742
- Almaguer, D., & Rodríguez, O. (2000). Transplante de médula ósea. *Medicina Universitaria*, 2(6), 88-92.
- American Cancer Society (2015). *What is cancer?* Retirado em 2016 de <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer>
- American Cancer Society (2016a). *How surgery is used for cancer*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/surgery/how-surgery-is-used-for-cancer>
- American Cancer Society (2016b). *What is targeted cancer therapy?* Retirado em 2016 de <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/targetedtherapy/targeted-therapy-what-is>
- American Cancer Society (2016c). *Stem cell transplant for cancer*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003215-pdf.pdf>
- Andreotti, C., Root, J., Ahles, T., McEwen, B., & Compas, B. (2014). Cancer, coping and cognition: a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psycho-Oncology*, 24(6), 617-623. doi: 10.1002/pon.3683
- Associação portuguesa contra a leucemia (2016). *Transplante de medula óssea*. Retirado em 2016 de <http://www.apcl.pt/dadores/transplante-de-medula-ossea>

- Austin, J., & Rini, C. (2013). Bone marrow and stem cell transplant. In Block, A. & Sarwer, D. (Eds.). (2013). *Presurgical psychological screening: understanding patients, improving outcomes* (pp. 103-125). Washington, DC: American Psychological Association. doi: 10.1037/14035-006
- Bender, C., & Thelen, B. (2013). Cancer and cognitive changes: the complexity of the problem. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 232–237. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.003>
- Bevans, M., Mitchell, S., Barrett, J., Bishop, M., Childs, R., Fowler, D., ... & Yang, L. (2014). Symptom distress predicts long-term health and well-being in allogeneic stem cell transplantation survivors. *Biology of blood marrow transplant*, 20, 387-395. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.001
- Bieri, S., Roosnek, E., Helg, C., Verholen, F., Robert, D., Chapuis, B., ... & Chalandon Y. (2008). Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 42, 819-827. doi: 10.1038/bmt.2008.253
- Biglia, N., Bounous, V., Malabaila, A., Palmisano, D., Torta, D., D'Alonso, M., ... & Torta R. (2012). Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *European Journal of Cancer Care*, 21(4). 485-492. doi: 10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x
- Booth-Jones, M., Jacobsen, P., Ransom, S. & Soety, E. (2005). Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 36(8), 695–702.
- Brucker, P. S., Yost, K., Cashy, J., Webster, K., & Cella, D. (2005). General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Evaluation & the Health Professions*, 28(2), 192-211. doi: 10.1177/0163278705275341
- Buchanan, N., Dasari, S., Rodriguez, J., Smith, J., Hodgson, E., Weinberg, C., & Sandler, D. (2015). Post-treatment neurocognition and psychosocial care among breast cancer survivors. *American Journal of Preventive Medicine*, 49(0), 498-508. doi: 10.1016/j.amepre.2015.08.013
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., ... & Teizeira-Pinto, A. (2013). Trail Making Test: Regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(2), 189–198. doi: 10.1093/arclin/acs115
- Cella, D. F. (1995). Measuring quality of life in palliative care. *Seminars in Oncology*, 22(3), 73-81.
- Cheung, Y., Lim, S., Shwe, M., Tan, Y., & Chan A. (2013). Psychometric properties and measurement equivalence of the english and chinese versions of the functional assessment of cancer therapy-cognitive in asian patients with breast cancer. *Value in Health*, 16(6), 1001-1013. doi: 10.1016/j.jval.2013.06.017
- Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P., Therrien, B., Normolle, D., ... Welsh, R. (2010). Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(3), 324–331. doi: 10.1080/13803390903032537.
- Cohen, M., Mendoza, T., Gning, I., & Cleeland, C. (2012). Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(2), 168-180. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.08.011
- Collins, B., MacKenzie, J., Tasca, G., Scherling, C., & Smith A. (2012). Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study, *Psycho-Oncology*, 22(7), 1517-1527. doi: 10.1002/pon.3163
- Costa, R. M. (2012). *Luta contra o cancro e oncologia em Portugal. Estruturação e normalização de uma área científica (1839-1974)*. Porto, CITCEM.
- De Brabander, C., Cornelissen, J., Smitt, P., Vecht, C., & van den Bent, M. (2000). Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogenic bone marrow transplantation from

alternative donors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(1), 36–40. doi: 10.1136/jnnp.68.1.36

- Deprez, S., Amant, F., Smeets, A., Peeters, R., Leemans, A., Van Hecke, W., ... Sunaert S. (2012). Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *Journal of Clinical Oncology*, 30(3), 274–281. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8571.
- Deprez, S., Amant, F., Yigit, R., Porke, K., Verhoeven, J., den Stock, J., ... & Sunaert, S. (2011). Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Human Brain Mapping*, 32, 480–493. doi: : 10.1002/hbm.21033
- De Ruiter, M., Reneman, L., Boogerd, W., Veltman, D., van Dam, F., Nederveen, A., ... Schagen, S. (2011a). Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Human Brain Mapping*, 32, 1206–1219. doi:10.1002/hbm.21102
- De Ruiter, M., Reneman, L., Boogerd, W., Veltman, D., Caan, M., Douaud G., ... Schagen, S. (2011b). Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 33(12), 2971–2983. doi: 10.1002/hbm.21422.
- Edman, L., Larsen, J., Hägglund, H., & Gardulf, A. (2001). Health-related quality of life, symptom distress and sense of coherence in adult survivors of allogeneic stem-cell transplantation. *European Journal of Cancer Care* 10(2), 124–130. doi: 10.1046/j.1365-2354.2001.00251.x
- Fann, J., Alfano, C., Roth-Roemer, S., Katon, W., & Syrjala, K. (2007). Impact of delirium on cognition, distress, and health-related quality of life after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 25(10), 1223–1231. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9079
- Fardell, J., Vardy, J., Johnston, I., & Winocur, G. (2011). Chemotherapy and cognitive impairment: treatment options. *State of the Art*, 90(3), 366–376. doi: 10.1038/clpt.2011.112
- Figueiredo, V. & Nascimento, E. (2007). Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 23(3), 313–318. doi: 10.1590/S0102-37722007000300010
- Fliessbach, K., Helmstaedter, C., Urbach, H., Althaus, A., Pels, H., Linnebank, M., ... Schlegel, U. (2005). Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology*, 64(7), 1184–1188. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000156350.49336.E2>
- Freitas, S., Simões, M., Martins C., Vilar, M. & Santana, I. (2010). Estudo de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação psicológica*, 9(3), 345–357.
- Freitas, S., Simões, M., Alves, L. & Santana, I. (2011). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative study for the Portuguese population. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(9), 989–996. doi: 10.1080/13803395.2011.589374
- Freitas, S., Prieto, G., Simões, M. & Santana, I. (2014). Psychometric properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): an analysis using the Rasch Model. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(1), 65–83. doi: 10.1080/13854046.2013.870231
- Fuchs-Tarlovsky V. (2013). Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition*, 29(1), 15–21. doi: 10.1016/j.nut.2012.02.014
- Ganz, P., Bower, J., Kwan, L., Castellon, S., Silverman, D., Geis, C., ... Cole, S. (2012). Does tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain, Behavior and Immunity*, 30, 99–108. doi: 10.1016/j.bbi.2012.07.015

- Gómez-Cruz, M. (2011). Déficits neuropsicológicos asociados a alteraciones cerebrales secundarias a tratamientos oncológicos. *Psicooncología*, 8(2-3), 215-229. doi: 10.5209/rev_PSIC.2011.v8.n2-3.37878
- Grassi, L. & Riba, M. (2012). Clinical psycho-oncology: an international perspective. UK, Wiley-Blackwell.
- Grulke, N., Albani, C., & Bailer, H. (2012). Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplantation*, 47, 473-482. doi: 10.1038/bmt.2011.107
- Harder, H., Van Gool, A., Cornelissen, J., Duivenvoorden, H., Eijkenboom, W., Barge, R., & van den Bent M. (2005). Assessment of pre-treatment cognitive performance in adult bone marrow or haematopoietic stem cell transplantation patients: a comparative study. *European Journal of Cancer*, 41(7), 1007-1016. doi: 10.1016/j.ejca.2005.01.015
- Heinonen, H., Volin, L., Zevon, M., Uutela, A., Barrick, C. & Ruutu, T. (2005). Stress among allogeneic bone marrow transplantation patients. *Patient Education and Counseling*, 56(1), 62–71. doi: 10.1016/j.pec.2003.12.007
- Holohan, K., Von Ah, D., McDonald, B.C., & Saykin, A. (2013). Neuroimaging, cancer and cognition: State of the knowledge brief. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 280-287. doi: 10.1016/j.soncn.2013.08.008
- Hospital Inglês (2014). Transplante de medula óssea. Retirado em 2016 de <http://www.hospitalingles.com.br/transplante-medula-ossea/regimes-de-condicionamento/>
- Hutchinson, A., Hosking, J., Kichenadasse, G., Mattiske, J., & Wilson, C. (2012). Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 38(7), 926-934. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.002>
- Hurria, A., Somlo, G., & Ahles, T. (2007). Renaming “chemobrain”. *Cancer Investigation*, 25(6), 373–377. doi: 10.1080/07357900701506672
- Instituto Nacional de Câncer. (2010). *Estatísticas do câncer*. Retirado em 2011 de <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/morbidade.html>
- Jacobs, S., Jacobsen, P., Booth-Jones, M., Wagner, L., & Anasetti, C. (2007). Evaluation of the functional assessment of cancer therapy cognitive scale with hematopoietic stem cell transplant patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(1), 13-23. doi: doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.06.011
- Jaganathan, S., Subramanian, A., Vellayappan, M., Balaji, A., John, A., Jaganathan, A., & Supriyanto, E. (2016). Natural frequency of cancer cells as starting point in cancer treatment. *Current science*, 110(9), 1828-1832. doi: 10.18520/cs/v110/i9/1823-1828
- Janelins, M., Kohli, S., Mohile, S., Usuki, K., Ahles, T., & Morrow, G. (2011). An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in Oncology*, 38(3), 431-438. doi: 10.1053/j.seminoncol.2011.03.014
- Jansen, C., Cooper, B., Dodd, M., & Miaskowski, C. (2011). A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer*, 19(10), 1647–1656. doi: 10.1007/s00520-010-0997-4
- Jim, H., Phillips, K., Chait, S., Faul, L., Popa, M., Lee, Y., ... Small, B. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), 3578–3587. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5640
- Joly, F., Rigal, O., Noal, S. & Giffard, B. (2011). Cognitive dysfunction and cancer: which consequences in terms of disease management? *Psycho-Oncology*, 20(12), 1251-1258. doi: 10.1002/pon.1903

- Joly, F., Lange, M., Rigal, O., Correia, H., Giffard, B., Beaumont, J. L., ... & Wagner, L. (2012). French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Supportive Care in Cancer*, 20(12), 3297-3305.
- Junior, C., & Melo, L. (2011). Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 27(3), 309-314
- Kanaskie, M. L. (2012). Chemotherapy-related cognitive change: a principle-based concept analysis. *Oncology Nursing Forum*, 39(3), 241-248.
- Kanaskie, M., & Loeb, S. (2015). The experience of cognitive change in women with breast cancer following chemotherapy. *Journal of Cancer Survivorship*, 9 (3), 375-387. doi: 10.1007/s11764-014-0387-x
- Kisch, A., Lenhoff, S., Zdravkovic, S., & Bolmsjo, I. (2012). Factors associated with changes in quality of life in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Cancer Care*, 21(6), 735-746 doi: 10.1111/j.1365-2354.2012.01354.x
- Klein, W., Bloch, M., Hesse, B., McDonald, P., Nebeling, L., O'Connell, M., & Tesauro, G. (2014). Behavioral research in cancer prevention and control: A look to the future. *American Journal of Preventive Medicine*, 46(3), 303–311. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.004
- Kopplemans, V., Breteler, M., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1080–1086. doi: 10.1200/JCO.2011.37.0189
- Koppelmans, V., de Ruiter, M., van der Lijn, F., Boogerd, W., Seynaeve, C., van der Lugt, A., ... Schagen, S. (2012). Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 132(3), 1099–1106. doi: 10.1007/s10549-011-1888-1
- Lange, M., Heutte, N., Morel, N., Eustache, F., Joly, F. & Giffard, B. (2015). Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychological Rehabilitation*, 26(3), 3972-409. doi: 10.1080/09602011.2015.1036890
- Lau, A., Chang, C., Tai, J., Eremenco, S., Liang, R., Lie, A., Fong, D., & Lau, C. (2002). Quality of life: translation and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) Version 4 quality of life instrument into traditional Chinese. *Bone Marrow Transplantation*, 29(1), 41-49. doi: 10.1038/si/bmt/1703313
- Lee, S., Kim, H., Ho, V., Cutler, C., Alyea, E., Soiffer, R., & Antin, J. (2006) Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 38(4), 305–310. doi: 10.1038/sj.bmt.1705434
- Lepage, C., Smith A., Moreau, J., Barlow-Krelina, E., Wallis N., Collins, B., ... Scherling, C. (2014). A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients. *SpringerPlus*, 3(1). doi: 10.1186/2193-1801-3-444
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th edition). New York: Oxford University Press.
- Lindner, O., Phillips, B., McCabe, M., Mayes, A., Wearden, A., Varese, F., & Talmi, D. (2014). A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology*, 28(5), 726-740. doi: 10.1037/neu0000064
- López-Santiago, S., Cruzado, J., Custodio, A., & Feliú, J. (2011). Variables asociadas al deterioro cognitivo en pacientes de cáncer de colon. *Psicooncología*, 8(2-3), 301-314. doi: 10.5209/rev_PSIC.2011.v8.n2-3.37883

- Mandelblatt, J., Hurria, A., McDonald, B., Saykin, A., Stern, R., Van Meter, J., . . . Ahles, T. (2014). Cognitive effects of cancer and its treatments at the intersection of aging: what do we know, what do we need to know? *Seminars in Oncology Nursing*, 40(6), 709–725. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.006
- Matias, A., Oliveira-Cardoso, E., Mastropietro, A., Voltarelli, J., & Santos, M. (2011). Qualidade de vida e transplante de células-tronco hematopoéticas alogénico: um estudo longitudinal. *Estudos de Psicologia*, 28(2), 187-197
- McDonald, B., Conroy, S., Ahles, T., West, J., & Saykin, A. (2010). Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123 (3), 819–828. doi: 10.1007/s10549-010-1088-4
- Melo, M., Barros, E., Campello, M., Ferreira, L., Rocha, L., Silva, C., & Santos, N. (2012). O funcionamento familiar do paciente com câncer. *Psicologia em Revista*, 18(1), 73-89. doi: <http://dx.doi.org/10.5752/P.1678-9563.2012v18n1p73>
- Merriman, J., Von Ah, D., Miaskowski, C., & Aouizerat, B. (2013). Proposed mechanisms for cancer- and treatment-related cognitive changes. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 260–269. doi: 10.1016/j.soncn.2013.08.006
- Moreira, H. S., Lima, C. F., & Vicente, S. G. (2014). Examining Executive Dysfunction with the Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS): Normative Values from a Healthy Sample and Clinical Utility in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(1), 261–273. doi: 10.3233/JAD-132348
- Mosher, C., DuHamel, K., Rini, C., Corner, G., Lam, J., & Redd, W. (2011). Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors. *Support Care Cancer*, 19(9), 1357-1365. doi: 10.1007/s00520-010-0958-y
- Myers, J.S. (2013). Cancer- and chemotherapy-related cognitive changes: The patient experience. *Seminars in Oncology Nursing*, 29 (4), 300–307. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.010>
- National Cancer Institute. (2014a). *Targeted Cancer Therapies*. Retirado em 2016 de www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted
- National Cancer Institute. (2014b). *Targeted therapy*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
- National Cancer Institute. (2015a). *What is cancer*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- National Cancer Institute. (2015b). *Risk factors for cancer*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
- National Cancer Institute. (2015c). *Surgery*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>
- National Cancer Institute. (2015d). *Radiation therapy*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>
- National Cancer Institute. (2015e). *Immunotherapy*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
- National Cancer Institute. (2015f). *Hormone therapy*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>
- National Cancer Institute. (2015g). *Chemotherapy*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>

- National Cancer Institute. (2015h). *Stem cell transplant*. Retirado em 2016 de <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/stem-cell-transplant>
- Niederbacher, S., Them, C., Pinna, A., Vittadello, F. & Mantovan, F. (2012). Patient's quality of life after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: mixed-methods study. *European Journal of Cancer Care*, 21(4), 548-559. doi: 10.1111/j.1365-2354.2012.01345.x
- O'Farrell, E., MacKenzie, J., & Collis, B. (2013). Clearing the air: a review of our current understanding of "chemo fog". *Current Oncology Reports*, 15, 260-269. doi: 10.1007/s11912-013-0307-7
- Oh, B., Butow, P., Mullan, B., Clarke, S., Beale, P., Pavlakis, N., ... Vardy, J. (2012). Effect of medical Qigong on cognitive function, quality of life, and a biomarker of inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 20, 1235–1242. doi: 10.1007/s00520-011-1209-6
- Ojeda, N., Sánchez, P., Peña, J., Elizagárate, E., Yoller, A., Gutiérrez-Fraile, M., ... & Napal, O. (2012). Un modelo explicativo de la calidad de vida en la esquizofrenia: el papel de la velocidad de procesamiento y los síntomas negativos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40(1), 10-18.
- Ovayolu, O., Ovayolu, N., Kaplan, E., Pehlivan, M., & Karadag G. (2013). Symptoms and quality of life before and after stem cell transplantation in cancer. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(3), 803- 808. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.293.3290>
- Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychology, Health & Medicine*, 12(2), 225-237. doi: 10.1080/13548500500524088
- Phillips, K., Jim, H., Small, B., Laronga, C., Andrykowski, M., & Jacobsen P. (2012). Cognitive functioning after cancer treatment: a 3-year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and noncancer controls. *Cancer*, 118(7), 1925-1932. doi: 10.1002/cncr.26432
- Phillips, K., McGinty, H., Cessna, J., Asvat, Y., Gonzalez, B., Cases, M., ... & Jim, H. (2013). A systematic review and meta-analysis of changes in cognitive functioning in adults undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 48(10), 1350-1357. doi: 10.1038/bmt.2013.61
- Pidala J., Anasetti C., & Jim H. (2009) Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 114(1), 7–19. doi: 10.1182/blood-2008-10-182592
- Pinto, A. C. (2011). *Psicologia da aprendizagem e memória*. Porto: Livpsic.
- Poloméni, A., Lapusan, S., Bompont, C., Rubio, M., & Mohty, M. (2015). The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives's quality of life and relationships. *European Journal of Oncology Nursing*, 21, 248-256. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2015.10.011>
- Rodin, G., & Ahles, T. (2012). Accumulating evidence for the effect of chemotherapy on cognition. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), 3568-3569. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5776
- Schagen, S., Das, E., & Vermeulen, I. (2012). Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients. *Psycho-Oncology*, 21(10), 1132-1135. doi: 10.1002/pon.2011
- Scherling, C., Collins, B., & MacKenzie, J., Bielajew, C., & Smith, A. (2011). Pre-chemotherapy differences in visuo-spatial working memory in breast cancer patients compared to controls: an fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5(122), 1-21. doi:10.3389/fnhum.2011.00122.
- Scherling, C., & Smith, A. (2013). Opening the window into "chemobrain": a neuroimaging review. *Sensors*, 13(3), 3169-3203. doi: 10.3390/s130303169

- Schilder, C., Seynaeve, C., Linn, S., Boogerd, W., Beex, L., Gundy, C., ... Schagen, S. (2010). Cognitive functioning of postmenopausal breast cancer patients before adjuvant systemic therapy, and its association with medical and psychological factors. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 76(2), 133–141. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.11.001
- Schilder, C., Seynaeve, C., Linn, S., Boogerd, W., Gundy, C., Beex, L., ... Schagen, S. (2010). The impact of different definitions and reference groups on the prevalence of cognitive impairment: a study in postmenopausal breast cancer patients before the start of adjuvant systemic therapy. *Psycho-Oncology*, 19, 415–422. doi: 10.1002/pon.1595
- Simões, M. S. (2014). *O cancro*. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos.
- Sirilla, J., & Overcash, J. (2012). Quality of life (QOL), supportive care, and spirituality in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients. *Support Care Cancer*, 21(4), 1137–1144. doi:10.1007/s00520-012-1637-y
- Small, B., Rawson, K., Walsh, E., Jim, H., Hughes, T., Iser, L., ... Jacobsen, P. (2011). Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer*, 117(7), 1369–1376. doi: 10.1002/cncr.25685
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2001). *Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach*. New York: The Guilford Press.
- Sousa, G. (2015). Oncologia – aspetos gerais. In Albuquerque, E., & Cabral, A. S. (Eds.), *Psico-oncologia – temas fundamentais*. Coimbra: Lidel
- Syrjala, K., Artherholt, S., Kurland, B., Langer, S., Roth-Roemer, S., Elrod, J. & Dikmen, S. (2011). Prospective neurocognitive function over 5 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation for cancer survivors compared with matched controls at 5 years. *Journal of Clinical Oncology*, 29(17), 2397–2404. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9119
- Syrjala, K., Dikmen, S., Langer, S., Roth-roemer, S. & Abrams, J. (2004). Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Blood*, 104, 3386–3392. doi:10.1182/blood-2004-03-1155
- Tager, F., McKinley, P., Schnabel, F., El-Tamer, M., Cheung, Y., Fang, Y., ... Hershman, D. (2010). The cognitive effects of chemotherapy in postmenopausal breast cancer patients: A controlled longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123, 25–34. doi: 10.1007/s10549-009-0606-8
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerricht E., López, P. & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 15, 777–786. doi: doi:10.1017/S1355617709990415
- Untura, L., & Rezende, L. (2012). A função cognitiva em pacientes submetidos à quimioterapia: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 58(2), 257–265.
- Van Dam, F., Schagen, S., Muller, M., Boogerd, W., Wall, E., Fortuyn, M., & Rodenhuis, S. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90 (3), 210–218.
- Von Ah, D. (2015). Cognitive changes associated with cancer and cancer treatment: state of the science. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 19(1), 47–56. doi: 10.1188/15.CJON.19-01AP
- Von Ah, D., Habermann, B., Carpenter, J., & Schneider B. (2013) Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing*, 17(2), 236–241. doi: 10.1016/j.ejon.2012.06.002
- Von Ah, D., & Tallman, E. (2015). Perceived cognitive function in breast cancer survivors: evaluating relationships with objective cognitive performance and other symptoms using the functional

assessment of cancer therapy – cognitive function instrument. *Journal of Pain and Symptom Management*, 49(4), 697-706. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.08.012>

- Wagner, L. I. (2008). Fact-cog version 3 psychometric properties. In *ICCTF Workshop: Measuring Perceived Cognitive Function*.
- Walker, C., Drew, B., Antoon, J., Kalueff, A., & Beckman B. (2012). Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the treatment of breast cancer: recente perspectives. *Cancer Investigation*, 30(2), 135-148. doi: 10.3109/07357907.2011.636116
- Webster, K., Odom, L., Peterman, A., Lent, L., & Cella, D. (1999). The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire [Abstract]. *Quality of Life Research*, 8(7), 604.
- Wefel, J., Saleeba, A., Buzdar A., & Meyers C. (2010) Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 116(14), 3348–3356. doi: 10.1002/cncr.25098
- Wefel, J., & Schagen, S. (2012). Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(3), 267–275. doi: 10.1007/s11910-012-0264-9
- Wefel, J., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(7), 703-708. doi: 10.1016/S1470- 2045(10)70294-1
- Wechsler, D. (2008). *WAIS-III, Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos - Terceira edição: Manual técnico*. Lisboa: Cegoc-Tea.
- WHOQOL Group (1994). Development of the WHOQOL: rationale and current status. *International Journal of mental Health*, 23(3), 24-56. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00207411.1994.11449286>
- Wieneke, M., & Dienst, E. (1995) Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology*, 4, 61–66.
- Wong, F., Francisco, L., Togawa, K., Bosworth, A., Gonzales, M., Hanby, C., ... & Bhatia S. (2010). Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*, 115, 2508– 2519. doi: 10.1182/blood-2009-06-225631
- World Health Organization (2017). *Cancer*, Retirado em Maio de 2017 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- Yasar, N., & Akin, S. (2016). Evaluation of quality of life and care needs of turkish patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Nursing Research and Practice*, 2016, 1-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9604524>

Questionário Sociodemográfico e Clínico

1. Data de nascimento ____/____/____

Idade: ____ anos

2. Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

3. Concelho de residência: _____

4. Estado Civil:

☐ Solteiro(a)

☐ Casado(a)

☐ União de facto

☐ Divorciado(a)/ Separado(a)

☐ Viúvo(a)

5. Escolaridade: ____ anos

☐ Sem escolaridade

☐ Menos de 4 anos de escolaridade

☐ 1º Ciclo completo do Ensino Básico (4º ano de escolaridade)

☐ 2º Ciclo completo do Ensino Básico (6º ano de escolaridade)

☐ 3º Ciclo completo do Ensino Básico (9º ano de escolaridade)

☐ Ensino Secundário completo

☐ Ensino Universitário

☐ Licenciatura completa

☐ Mestrado completo

☐ Doutoramento

6. Situação Profissional atual:

Profissão: _____

☐ Ativo (a trabalhar)

☐ De baixa médica

☐ Desempregado

☐ Reformado

7. Doença oncológica diagnosticada:

- ☐ Leucemia mieloblástica aguda
- ☐ Leucemia linfoblástica aguda
- ☐ Leucemia mieloblástica crónica
- ☐ Linfoma
- ☐ Mieloma múltiplo
- ☐ Anemia aplástica
- ☐ Outra Qual? _____

8. Data de diagnóstico: _____ meses

9. Data de início dos tratamentos: _____ meses

10. Tratamentos realizados (pode assinalar mais do que uma opção):

☐ **Transplante de medula óssea**

- Data de início: ____/____/____
- Tipo: Autogénico ☐ Alogénico ☐

☐ **Quimioterapia**

- Número de ciclos/tratamentos _____
- Duração de cada um _____
- Data do primeiro tratamento _____ meses
- Data do último tratamento _____ meses
- Tipo de quimioterapia (protocolos, substâncias químicas): _____

☐ **Cirurgia**

- Número: _____
- Tipo de cirurgia: _____

☐ **Radioterapia**

- Número de tratamentos: _____
- Duração de cada um: _____

☐ **Imunoterapia**

- Número de tratamentos: _____
- Duração de cada um: _____

☐ **Hormonoterapia**

- Número de tratamentos: _____
- Duração de cada um: _____

☐ **Outros**

- Quais? _____
- Número de tratamentos: _____
- Duração de cada um: _____

11. Apresenta metástases:

- ☐ Sim Onde? _____
- ☐ Não

12. Apresenta outro tipo de lesões cerebrais (e.g.: Acidente Vascular Cerebral – AVC, Traumatismo Crânio Encefálico - TCE, etc):

- ☐ Sim
- ☐ Não

13. Antecedentes psicopatológicos (distúrbios ou perturbações mentais):

- ☐ Nenhum
- ☐ Quadros ansiosos
- ☐ Quadros depressivos
- ☐ Demência (e.g.: Doença de Alzheimer, Demência Vascular, Frontotemporal)
- ☐ Outro Qual? _____

14. Medicação atual:

- ☐ Sim
- Antidepressivos _____
 - Ansiolíticos _____
 - Sedativos _____
 - Antiepiléticos _____
 - Outros _____

☐ Não

- No passado, tomou medicação durante um período de, pelo menos, 6 meses?
Sim Tip ☐ de medicação: _____ Não ☐

15. Abuso de substâncias

- ☐ Sim
- Álcool: na atualidade ☐ no passado ☐

- Drogas: na atualidade ☐ no passado ☐

☐ Não

16. Como avaliaria o seu grau de fadiga numa escala de 1 a 10? Sendo que 1 corresponde a “ausência de fadiga” e 10 a “fadiga extrema”. _____

Anexo B. Informação ao participante e declaração do consentimento informado

Informação ao Participante

A investigação intitulada “*Alterações cognitivas e qualidade de vida no transplante de medula óssea*” surge no âmbito da dissertação de Mestrado da estudante/ estagiária Maria Alessandra De Jesus Diaz (E-mail: mipsi12002@fpce.up.pt / Tel: 915528682), a frequentar o 5.º ano em Psicologia Clínica e da Saúde, na Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto.

Este projeto foi submetido a apreciação à Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Português de Oncologia do Porto, tendo sido aprovado pela mesma.

Tem-se como objetivo estudar as alterações cognitivas associadas à quimioterapia, nomeadamente ao nível da atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento da informação e função executiva. Esta investigação também visa uma avaliação da qualidade de vida dos doentes em programa transplante de medula óssea, e da perceção dos mesmos sobre a sua função cognitiva. Para tal, será administrado um conjunto de testes e questionários de autorresposta.

Não se prevê qualquer recompensa pela sua colaboração neste projeto de investigação, porém a sua participação contribuirá para o desenvolvimento do conhecimento na área da Oncologia. Também não se espera qualquer risco ou incómodo para o participante, nem necessidade de consultas extra ou exames complementares.

A sua participação é voluntária, dispondo do tempo que julgar necessário para refletir acerca da sua decisão de participar no estudo, incluindo tempo para consultar familiares ou amigos. Além disso, terá o direito de abandonar a participação no estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de relacionamento com os profissionais de saúde, nem de respeito pelos direitos à assistência que lhe é devida. Garante-se, ainda, a privacidade, confidencialidade e proteção dos dados pessoais fornecidos pelo participante, nunca sendo a sua identidade revelada em qualquer relatório ou publicação, ou a qualquer entidade não relacionada diretamente com este estudo.

Declara-se, ainda, a inexistência de qualquer situação de conflito de interesses por parte dos profissionais envolvidos no projeto de investigação em causa.

Consentimento Informado

Considerando a “Declaração de Helsínquia”, da Associação Médica Mundial

(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996; Edimburgo 2000; Washington 2002, Tóquio 2004 e Seoul, 2008)

Designação do estudo / projeto de investigação (em português):

Alterações cognitivas e qualidade de vida no transplante de medula óssea

Eu, abaixo-assinado (nome completo do doente adulto ou do voluntário são)

_____,
recebi o texto de Informação ao Participante relativo ao procedimento que concordei em efetuar. Compreendi a explicação que me foi fornecida pela investigadora que assina este documento. Foi-me ainda dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de anular a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Por isso, consinto que me seja aplicado o método, o tratamento ou o inquérito proposto pela investigadora.

Assinatura do doente ou voluntário são: _____

Data: ____/____/201__

Nome da Investigadora responsável: Maria Alessandra De Jesus Diaz

Assinatura da Investigadora responsável: _____

Data: ____/____/201__

Anulação do Consentimento Informado

Declaro que recebi a Informação ao Participante relativo ao estudo / projeto de investigação em questão, que me foi proposto pela investigadora que assina este documento e **pretendo anular** o consentimento dado na data ____/____/201__.

Assinatura do doente ou voluntário

são: _____

Data: ____/____/201__

Assinatura da Investigadora responsável: _____

Data: ____/____/201__

Anexo C. Tabela de correlações significativas entre os testes neurocognitivos objetivos e as dimensões da QdV (FACT-G)

Tabela

Correlações significativas entre os testes neurocognitivos objetivos e as dimensões da QdV (FACT-G)

	QdV global	Bem-estar físico	Bem-estar emocional	Bem-estar social/familiar	Bem- estar funcional
MoCA					
Correlação de Pearson	.402**			.327*	.392**
Significância	.006			.027	.008
N	46			46	45
IFS					
Correlação de Pearson	.536**	.314*	.555**	.420**	.462**
Significância	.000	.034	.000	.004	.001
N	46	46	46	46	45
Subteste Memória de Dígitos					
Correlação de Pearson			.340*		
Significância			.021		
N			46		
TMT A					
Correlação de Pearson	-.458**		-.464**	-.508**	
Significância	.008		.008	.003	
N	32		32	32	
TMT B					
Correlação de Pearson	-.437*				-.532**
Significância	.014				.002
N	31				30

** . A correlação é significativa no nível .01

* . A correlação é significativa no nível .05

Anexo D. Tabela de correlações significativas entre a percepção do funcionamento cognitivo (FACT-Cog) e as dimensões da QdV (FACT-G)

Tabela

Correlações significativas entre a percepção do funcionamento cognitivo (FACT-Cog) e as dimensões da QdV (FACT-G)

	QdV global	Bem-estar físico	Bem-estar emocional	Bem-estar social/familiar	Bem- estar funcional
Défices cognitivos percebidos					
Correlação de Pearson	.383**	.368*	.376**		
Significância	.009	.012	.010		
N	46	46	46		
Comentários de outras pessoas					
Correlação de Pearson					
Significância					
N					
Habilidades cognitivas percebidas					
Correlação de Pearson	.514**		.386**	.394**	.595**
Significância	.000		.008	.007	.000
N	46		46	46	45
Impacto na QdV					
Correlação de Pearson	.385**	.386**	.463**		.320*
Significância	.009	.009	.001		.034
N	45	45	45		44

** . A correlação é significativa no nível .01

* . A correlação é significativa no nível .05